KOMPENSATORISCHE HYPERTROPHIE DER RATTENNIERE NACH VORÜBERGEHENDER MITOSEHEMMUNG MIT HYDROXYHARNSTOFF

FALK RÜDIGER OCHSENDORF

Frankfurt am Main
1983

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523704_0014

Aus dem
Senckenbergischen Zentrum der Pathologie
der Johann Wolfgang Goethe - Universität
Frankfurt am Main
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. K. Hübner)
Abteilung für Pathologie III
(Leiter: Prof. Dr. med. K. Hübner)

KOMPENSATORISCHE HYPERTROPHIE DER RATTENNIERE NACH VORÜBERGEHENDER MITOSEHEMMUNG MIT HYDROXYHARNSTOFF

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

vorgelegt von
F a l k R ü d i g e r O c h s e n d o r f
aus Jugenheim

Frankfurt am Main 1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan:	Professor Dr. med. H.J. MÜLLER
Referent:	Professor Dr. med. K. HÜBNER
Korreferent:	Professor Dr. med. K.H. USADEL

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Mai 1983

Für meine Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	MATERIAL UND METHODE	5
2.1.	Unterbringung und Ernährung	5
2.2.	Nephrektomie	5
2.3.	Zuordnung der Tiere	7
2.4.	Bezugsgruppe ("0 - Kontrolle")	7
2.5.	Behandlung mit Harnstoff und Hydroxyharnstoff	8
2.6.	Tötung der Tiere	8
2.7.	Aufbereitung des Materials	10
2.7.1.	Prinzip der Histoautoradiographie	11
2.7.2.	Herstellung der Autoradiogramme	12
2.7.3.	Bestimmung des Trockengewichts der Niere	13
2.8.	Auswertung der Autoradiogramme	14
2.9.	Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure	15
2,9.1.	Kreatinin	15
2.9.2.	Harnstoff	15
2.9.3.	Harnsäure	16
3.	ERGEBNISSE	17
3.1.	Verlauf des Experiments	17
3.2.	Gewichtsverlauf	18

		Seite
3.2.1.	Gewichtsverlauf der Tiere	18
3.2.2.	Gewicht der rechten Niere	18
3.2.3.	Gewichtsverlauf der linken Niere	20
3.2.3.1.	Absolute Feuchtgewichte der linken Niere	20
3.2.3.2.	Absolute Trockengewichte der linken Niere	20
3.2.3.3.	Relative Nierengewichte: Trockengewicht der linken Niere bezogen auf 100 g Körper-e n d gewicht	23
3.2.3.4.	Relative Nierengewichte: Trockengewicht der linken Niere bezogen auf 100 g Körper-a n f a n g s gewicht	23
3.3.	Autoradiographische Befunde an der Niere	27
3.3.1.	Gewundene Hauptstücke	27
3.3.2.	Gerade Hauptstücke	28
3.4.	Autoradiographische Befunde an der Leber	32
3.4.1.	Hepatocyten	32
3.4.1.1.	Markierungen	32
3.4.1.2.	Mitosen	34
3.4.2.	Sternzellen	36
3.5.	Serumanalyse	38
3.5.1.	Kreatinin	38
3.5.2.	Harnstoff	40
3.5.3.	Harnsäure	42
3.6.	Autoradiographische Untersuchungen zur Wirkdauer von Hydroxyharnstoff	44
3.6.1.	Gewundene Hauptstücke	44

		Seite
3.6.2.	Gerade Hauptstücke	46
3.6.3.	Hepatocyten	48
3.6.4.	Sternzellen	50
4.	DISKUSSION	52
5.	ZUSAMMENFASSUNG	92
6.	ABKÜRZUNGEN	94
7.	TABELLEN	95
8.	LITERATURVERZEICHNIS	106

1. EINLEITUNG

Nach unilateraler Nephrektomie kommt es zu einer Vergrößerung der verbliebenen Niere (kompensatorische Hypertrophie). Derartig hypertrophierte Nieren werden jedoch nicht nur nach operativer Entfernung einer Niere, sondern auch bei angeborener einseitiger Nierenaplasie oder Agenesie beobachtet. Die kompensatorische Hypertrophie der verbleibenden Niere ist eine biologische Antwort, die immer regelhaft abläuft (38). Obwohl dieses Phänomen seit langer Zeit bekannt ist und zahlreiche Untersuchungen zur kompensatorischen Nierenhypertrophie vorliegen, zeichnet sich derzeit noch keine hinreichende Erklärung für die Steuerungs- und Regulationsmechanismen dieses Vorgangs ab. Man diskutiert die verschiedensten Mechanismen, die die Hypertrophie einleiten und steuern sollen. So werden renotrope Faktoren (20,79,80), Hormone(51,85), negative Rückkopplung (4,61) oder Arbeitshypertrophie (40,67) als mögliche Stimuli angesehen. Dieses kompensatorische Wachstum ist ein Wachstumsphänomen, das sich vom normalen Wachstum unterscheiden soll (96).

Ob das kompensatorische Nierenwachstum mehr durch Hypertrophie, das heißt Wachstum der vorhandenen Zellen ohne Zellteilung, oder durch Hyperplasie, das heißt Wachstum durch Teilung vorhandener Zellen, erfolgt, wird noch kontrovers diskutiert (u.a. 40,46). In den meisten Arbeiten wird von Hypertrophie

gesprochen, selbst wenn der genaue Mechanismus mehr auf Zellteilung zurückgeführt wird. Allerdings wird in den wenigsten Arbeiten genau erklärt, was die Autoren unter dem verwendeten Begriff verstehen, ja Hypertrophie und Hyperplasie werden sogar synonym verwendet. In dieser Arbeit wird der Begrif der Hypertrophie als übergeordneter Ausdruck für das Wachstum der verbleibenden Niere gebraucht, ohne den Anteil vom alleinigen Zellwachstum bzw. von der Zellteilung zu berücksichtigen.

Wenig untersucht ist bisher die Frage, ob die kompensatorische Nierenhypertrophie nach kontralateraler Nephrektomie ausschließlich eine spezifische Reaktionsweise des Nierenparenchyms ist, die auf eine zeitlich koordinierte Aktivierun der mitotischen Aktivität der Nierenepithelien zurückzuführen ist und ob dabei auch in anderen Organen Änderungen im Zellteilungsmuster zu beobachten sind. Zur Klärung dieser Fragen könnte ein Experiment beitragen, bei dem die mitotische Aktivität der kompensatorisch hypertrophierenden Niere vorübergehend vollständig unterdrückt wird, ohne daß andere Zellfunktionen wesentlich gestört werden.

Als Mitosehemmstoff wurde für diese Untersuchungen Hydroxyharnstoff gewählt. Hydroxyharnstoff (HU) wurde 1869 (23) synthetisiert. 1964 beobachteten Young und Hodas (115) erstmals die inhibitorische Wirkung von HU auf die DNS - Synthese von

HE - LA Zellkulturen. Seither ist diese spezifische DNS - Synthesehemmung rege erforscht worden, wobei der molekulare Mechanismus jedoch noch nicht völlig aufgeklärt ist. HU bietet sich als Mitosehemmstoff insbesondere deshalb an, weil er einer der wirksamsten spezifischen Inhibitoren der DNS - Synthese ist und reversibel postmitotische Zellen nicht letal geschädigt werden sollen (24).

Nach neueren Untersuchungen soll die Substanz über längere Zeit, etwa acht Stunden (44), die DNS - Synthese vollständig hemmen, danach soll die Wirkung innerhalb weniger Stunden vollständig abklingen und die gehemmte DNS - Synthese wieder schlagartig einsetzen (72). Dadurch kommt es zu einer Synchronisation der nachfolgenden Zellteilungen. Unter Synchronisation versteht man das gleichzeitige Eintreten aller Zellen in die gleiche Phase des Zellzyklus. Da HU den Übergang von der Generationsphase (G 1) in die DNS - Synthesephase (S) hemmt, werden die Zellen an diesem Übergang synchronisiert. Der Effekt von HU soll vollständig reversibel sein, ohne weitere Schäden an Kern oder Zytoplasma der Zellen zu hinterlassen (73). Die Substanz erscheint insgesamt geeignet, um Auswirkungen der DNS - Synthese am Zellwachstum abzutrennen von Auswirkungen der RNS - und Proteinsynthese, die unter HU - Einfluß nicht verändert werden sollen (49,50).

In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob eine

zeitweise Mitosehemmung die regeneratorische Antwort des Nierenparenchyms verändert, ob eine Synchronisation der Mitosen der Tubulusepithelien erreicht werden kann, ob diese Mitosehemmung in der wachsenden Niere zu einer Funktionseinschränkung der Niere führt, und ob nach Nephrektomie auch in anderen Organsystemen Änderungen der Wachstumsrhythmik beobachtet werden können. Schließlich soll versucht werden zu zeigen, ob durch eine zeitweise Mitosehemmung Anteil und Ausmaß von Hypertrophie und Hyperplasie in der wachsenden Niere zu trennen sind.

2. MATERIAL UND METHODE

Die Untersuchungen der ersten Versuchsreihe wurden an 124 weiblichen Wistar Ratten durchgeführt (Fa. Mus und Rattus, Brunntal), deren Gewicht zwischen 170 und 215 Gramm lag (Mittelwert der Harnstoff (U) Gruppe $\pm$ Standardabweichung ($\bar{x} \pm SD$) 191 $\pm$ 12 Gramm, n = 60; Mittelwert der Hydroxyharnstoffgruppe (HU) ($\bar{x} \pm SD$) 189 $\pm$ 10 Gramm, n = 60). In einer zweiten Versuchsreihe wurden 20 weibliche Wistar Ratten untersucht, deren Körpergewichte im gleichen Bereich lagen.

2.1. Unterbringung und Ernährung

Die Tiere wurden in Gemeinschaftskäfigen zu 20 Tieren je Käfig angeliefert und blieben darin bis zur Operation. Zwischen Eintreffen und Operation lagen stets zwei bis drei Tage zur Eingewöhnung der Tiere. Nach der Operation wurden sie in Einzelkäfigen gehalten. Die Raumtemperatur betrug 22 $\pm$ 1 Grad C, und die Tiere hatten freien Zugang zu Wasser und Futter. Die Ernährung bestand in "Hope Farms" Rattenstandarddiät. Die Tiere wurden während des Versuchs täglich um 8^{00} gewogen.

2.2. Nephrektomie

Die Operation wurde zum Ausschluß tageszeitlicher Schwankungen jeweils zwischen 14^{00} und 16^{00} durchgeführt, und der gesamte erste Versuch lief zum Ausschluß jahreszeitlicher Veränderungen innerhalb von sechs Wochen ab.

Je ein Tier wurde aus dem Gemeinschaftskäfig herausgenommen, gewogen und in einem Glasbehälter, der mit Äthergetränktem Zellstoff gefüllt war, narkotisiert. (Äther pro narcosi, Fa. Merck). Nach völliger Erschlaffung der Rumpf- und Extremitätenmuskulatur wurde das Tier aus dem Behälter genommen und in Rückenlage auf einem Operationstisch fixiert; um die Nephrektomie zu erleichtern, wurde die rechte untere Extremität unter die Klemme der linken geklemmt, das linke Bein lag nun unfixiert unter dem anderen. Der Körper war in sich torquiert und die rechte Niere trat nun deutlich unter dem Rippenbogen hervor. Die Schnauze des Tiers steckte in einem Glastrichter, dessen obere Hälfte mit Leukoplast verschlossen war und der selbst auf dem Operationstisch mit Leukoplast befestigt war. Über einen Gummischlauch war der Trichter mit einem T - Stück verbunden, dessen einer Schenkel reinen Sauerstoff, der andere in einem Ätherverdampfer entstandenes Äthergas heranführte. Über die zugeführte Äthermenge war die Narkose gut steuerbar.

Die Bauchhaare wurden auf einer Länge von 3 - 4 cm unter dem Rippenbogen mit einem elektrischen Rasierer entfernt. Mit einer Schere wurde die Bauchhaut mit einem 2 - 3 cm langen Schrägschnitt eröffnet und die rechte Niere aufgesucht. Diese wurde sorgfältig von Fettgewebe befreit und die rechte Nebenniere am oberen Pol schonend abgetrennt. Der Gefäßstiel wurde abgeklemmt; unterhalb der Klemme wurde mit Supramid eine zweifache Ligatur angelegt und die Niere oberhalb der Klemme abgetrennt. Der Gefäßstiel und das Fettgewebe wurden

in die Bauchhöhle zurückverlagert. Durch Einzelknopfnähte mit Supramid, die Peritoneum, Fascie und Muskulatur umfaßten, wurde die Wunde verschlossen. Der Hautverschluß erfolgte durch vier bis fünf Hautklammern. Die exstirpierten Nieren wurden in Petrischalen gelegt und später gewogen.

2.3. Zuordnung der Tiere

Ob die Tiere Hydroxyharnstoff oder Harnstoff erhalten wurde durch Würfeln bestimmt, wobei jeweils zwischen zwei Tieren entschieden wurde und eine gerade Zahl Harnstoff, eine ungerade Hydroxyharnstoff bedeutete.

In der ersten Versuchsreihe wurden 124 Tiere in Gruppen zu je fünf zusammengefaßt. Beim nachfolgenden zweiten Experiment wurden 20 Ratten in zehn Zweiergruppen aufgeteilt.

2.4. Bezugsgruppe (" 0 - Kontrolle ")

Als Bezugsgruppe zur Kontrolle sämtlicher Parameter in einer normalen, nicht behandelten Population dienten vier Tiere, die weder nephrektomiert noch sonstigen Maßnahmen unterzogen wurden. Auch hier wurden Körper- und Nierengewichte, Markierungen der Niere und Leber sowie die Serumwerte von Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure bestimmt. In den folgenden Ausführungen wird diese Gruppe als " 0 - Kontrolle " bezeichnet.

2.5. Behandlung mit Harnstoff und Hydroxyharnstoff

Die Tiere wurden mit Harnstoff (U) (Fa. Merck, Darmstadt) bzw. Hydroxyharnstoff (HU) (Fa. Sigma, München, No. H - 8627, Lot 39 - C - 0287) behandelt. Harnstoff bzw. Hydroxyharnstoff wurden in steriler, pyrogenfreier, isotoner 0,9 % iger NaCl Lösung in der Konzentration 100 mg/ml gelöst und in der Dosierung 1 g / kg Körpergewicht (KG) intraperitoneal injiziert.

In der ersten Versuchsserie erhielten die Tiere die erste Dosis 16 Stunden nach der Operation und dann drei weitere Injektionen in achtstündigen Abständen, also 16, 24, 32, 40 Stunden nach der Operation. Die Kontrollgruppe erhielt Harnstoff in der gleichen Dosierung und zur gleichen Zeit, um einen Einfluß des aus Hydroxyharnstoff entstehenden Harnstoffs auszuschließen.

In einem zweiten Versuch wurden die Tiere ebenfalls in der angegebenen Weise nephrektomiert und erhielten eine Einzeldosis Hydroxyharnstoff 36 Stunden nach der Operation in der Dosierung 1 g / kg Körpergewicht.

2.6. Tötung der Tiere

In der ersten Untersuchung wurden 124 Tiere in Gruppen zu je fünf Tieren eingeteilt. Je eine U und HU Gruppe wurde 24, 40, 48, 54, 62, 70, 84 (3 d 12 h), 96 (4 d), 108 (4 d 12 h), 120 (5 d), 144 (6 d) und 168 (7 d) Stunden nach der Operation getöt

In einer zweiten Untersuchung wurden 20 Tiere in Gruppen zu je zwei Tieren eingeteilt. Die Tötung erfolgte in den HU - Gruppen 38, 40, 41, 42, 43, 44 und 48 Stunden nach der Operation, die U - Gruppen wurden nach 40, 44 und 48 Stunden post op. getötet.

Jeweils eine Stunde vor der Tötung wurden alle Tiere gewogen und es wurde allen radioaktiv markiertes Thymidin (Fa. NEN Chemicals, Boston, NET 027 Thymidine, (Methyl - ^{3}H), spez. Aktivität 6,7 Ci/mmol, 1 mCi in 1 ml) in der Dosierung 1 mCi je kg Körpergewicht intraperitoneal appliziert. (Berechnung: 1 ml = 1 mCi; Verdünnung 1 ml ^{3}H - Th. + 4 ml NaCl = 1 mCi/5 ml = 0,2 mCi auf 1 ml; Dosierung: 1 ml auf 200 gr = 0,1 mCi auf 100 gr = 1 mCi / kg). Dazu wurde ein Milliliter der ^{3}H - Thymidinlösung mit 4 ml physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und jedes Tier erhielt auf 200 Gramm Körpergewicht einen Milliliter dieser Lösung.

Genau 60 Minuten später wurden die Tiere in einem Glasbehälter in tiefste Äthernarkose versetzt. Die Tiere wurden aus dem Behälter genommen, auf den Rücken gelegt und die Narkose wurde über ein mit Äther getränktem Zellstoff gefülltes Glasgefäß, das über die Schnauze gestülpt wurde, aufrecht erhalten. Nun wurde der Bauch in der Medianlinie mit einer Schere eröffnet, der Darm zur Seite gelegt und die Aorta aufgesucht. Mit einer Butterfly - Kanüle ("Venofix", Fa. Braun, Melsungen) wurde die Aorta kanüliert und das Blut vom noch schlagenden

Herzen in ein verschließbares Plastikröhrchen gepumpt. Sobald einige Milliliter im Röhrchen waren, wurde mit einer Schere ein beidseitiger Pneumothorax angelegt. Die linke Niere wurde dekapsuliert, am Gefäßstiel abgeschnitten und in eine Petrischale gelegt. Bei den Tieren der zweiten Versuchsserie wurde auf eine Blutentnahme verzichtet. Diese Tiere wurden in tiefer Äthernarkose dekapitiert.

2.7. Aufbereitung des Materials

Die Nieren wurden gewogen (Mettler Waage, Frankfurt). Nun wurde eine 2 - 3 mm breite Scheibe aus den Nieren entnommen und fixiert. Die Fixierlösung bestand aus gepuffertem, neutralem Formalin 4 % (100,00 ml Formalin 40 % + 900,00 ml aqua dest. + 4,0 g NaH_2PO_4 + H_2O + 6,5 g Na_2HPO_4 wasserfrei) und 1 Gramm inaktivem 2' Desoxy - Thymidin 99,9 % (Fa. Biomol) auf 2000 ml. Die restlichen Nieren wurden erneut gewogen. Aus den Lebern wurden ebenfalls 2 - 3 mm breite Scheiben entnommen und im gleichen Medium fixiert. Die Nieren wurden eingefroren.

Das Blut wurde bei 3000 U/min eine Viertelstunde zentrifugiert, das Serum abpipetiert und dann in einem mit Paraplast verschlossenen Reagenzglas eingefroren.

Die Fixierungsdauer von Leber und Niere betrug 24 Stunden. Im Anschluß an die Fixierung wurden das Nieren- und Lebergewebe in 70 %igen Alkohol gebracht, in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und in Paraplast eingebettet. Von Niere und

Leber wurden fünf µm dicke Schnitte angefertigt. Die Schnitte wurden in der Mitte des Objektträgers aufgesetzt, über Nacht im Brutschrank getrocknet und am nächsten Morgen sofort gründlich entparaffiniert (Xylol und absteigende Alkoholreihe), anschließend eine Stunde in aqua dest. zur Entfernung von Alkoholresten gewässert.

2.7.1. Prinzip der Histoautoradiographie

Thymidin ist ein essentieller Bestandteil der Desoxyribonucleinsäure und wird bei der Vorbereitung zur Zellteilung während der Reduplikation der DNS in der S - Phase des Zellzyklus im Kern eingelagert, um dann in die DNS eingebaut zu werden. Je nach Wachstumsaktivität befinden sich nun mehr oder weniger Zellen im Stadium der Zellteilung und entsprechend wird eine größere oder geringere Zahl von Kernen Thymidin einlagern. Die Menge des eingelagerten Thymidins gibt also zum einen die Wachstumsaktivität eines Gewebes zu einem gewissen Zeitpunkt an, zum anderen zeigt sie den Ort, das heißt die sich gerade teilende Zelle. Erkennbar wird die Einlagerung, wenn man radioaktives Thymidin verwendet, das neben unmarkiertem Thymidin in die DNS eingebaut wird. Somit ist die Menge der Radioaktivität eine Maßzahl des Wachstums. Man bedeckt die histologischen Präparate, in die ^{3}H - Thymidin eingebaut wurde, deshalb mit einer photosensiblen Schicht und bewahrt sie im Dunkeln auf. Die Strahlung bewirkt eine Schwärzung der Schicht. Das Ausmaß der Schwärzung, das heißt die Zahl der Silberkörner, zeigt die Stärke der Thymidineinlagerung

in den Kern und damit die Stärke der DNS Synthese an. Die Zahl der so markierten Zellkerne läßt die Wachstumsaktivität des untersuchten Gewebes erkennen. Markiert können nämlich nur die Zellen sein, die sich in der Zeit, in der Tritium markiertes Thymidin verfügbar war, in der Synthesephase befanden. Mitosen können nicht markiert sein, da die G 2 - Phase, die prämitotische Ruhephase, 60 Minuten beträgt, und die Tiere 60 Minuten nach Applikation des ^{3}H - Thymidins getötet wurden. Die Zellen hatten also noch keine Gelegenheit, sich zu teilen (62,103). Die Zahl der markierten Zellen ist damit ein unmittelbares Maß für die Wachstumsintensität des Gewebes.

2.7.2. Herstellung der Autoradiogramme (68)

Als Photoemulsion wurde die Emulsion G 5 der Fa. Ilford, London, in Gelform in einer Verdünnung von 1 : 1 mit aqua dest. verwendet. Diese wurde auf 45° Celsius im Wärmebad erwärmt und die Präparate einmal kurz darin eingetaucht; die Objektträgerrückseite wurde abgewischt und die Präparate wurden horizontal ein bis zwei Stunden getrocknet. Weiterhin in völliger Dunkelheit wurden sie in lichtdichte Boxen gebracht und diese mit Leukoplast umklebt. Die Kästchen wurden für zehn Tage in einem Kühlschrank bei 4° Celsius aufbewahrt und die Präparate während dieser Zeit exponiert. Die Entwicklung erfolgte danach in Kodak D 79 Developer bei 12° C in sechs bis acht Minuten. Es erfolgte eine kurze Zwischenwässerung in Leitungswasser. Immer noch in völliger Dunkelheit wurden die Präparate mit Natriumthiosulfat (300 ml wässriger gesättigter

Na - thiosulfatlösung + 600 ml aqua dest.) 40 Minuten fixiert. Dann wurden sie vorsichtig eine Stunde fließend gewässert und mit aqua dest. bei 12° C zehn Minuten lang nachgewässert. Anschließend wurden sie in Hämalaun nach Böhmer zehn Minuten kerngefärbt. (Böhmersches Hämalaun: Lösung I: 1,0 Gramm kristallines Hämatoxilin (Fa. Merck); Lösung II: 20 Gramm Allaun in 200 ml warmes aqua dest., nach Erkalten filtrieren. Nach 24 Stunden beide Lösungen zusammengießen und acht Wochen in offener Flasche reifen lassen). Die Schnitte wurden nochmals zehn Minuten in fließendem Leitungswasser gewässert, durchliefen die aufsteigende Alkoholreihe, wurden in Xylol gebracht und mit Eukitt eingedeckt.

2.7.3. Bestimmung des Trockengewichts der Niere

Die Nieren wurden im Unterdruck gefriergetrocknet (Gerät GT 2, Fa. Leybold). Das Material blieb solange in dem Gerät, bis Messungen in einstündigem Abstand keine Änderung der Gewichte mehr ergaben. Die dafür benötigte Zeit betrug im Durchschnitt 12 - 16 Stunden.

Die Berechnung fußt auf folgender Überlegung: Das Trockengewicht der Teilniere (Niere nach Histologieentnahme) verhält sich zum Feuchtgewicht der Teilniere wie das Gesamttrockengewicht zum Gesamtfeuchtgewicht. Daraus folgt:

$$\frac{\text{Trockengewicht Teilniere}}{\text{Feuchtgewicht Teilniere}} \times \text{Feuchtgewicht total} = Y$$

Y = Gesamttrockengewicht

2.8. Auswertung der Autoradiogramme

Bei der Auszählung der Nierenepithelien wurde zwischen der Pars recta und Pars convoluta der gewundenen Hauptstücke differenziert. Wie Hübner (39) zeigte, reagieren die übrigen Nephronabschnitte qualitativ gleich, quantitativ jedoch geringer als der proximale Tubulus.

Die Pars convoluta findet man bevorzugt in der Nachbarschaft der Glomerula, sie hat kubisch-zylindrische Epithelien mit unscharfen Zellgrenzen, die kugeligen Kerne liegen mehr auf der Seite des Tubuluslumens. Die Pars recta läuft parallel auf die äußere Markzone zu und ist bevorzugt in deren Nachbarschaft zu finden. Die Epithelien sind wesentlich höher als im gewundenen Teil, das Cytoplasma ist lichter, durchscheinender. Die Kerne sind auch kugelig, doch größer als die der Pars convoluta und liegen mehr an der Basis des Tubulus, dessen Lichtung enger ist als im gewundenen Abschnitt (Nomenklatur nach Bargmann (5), Hübner (38), Starck (101).

Bei der Leber wurden die Hepatocyten und die Sternzellen getrennt ausgezählt.

Es wurden bei 400 facher Vergrößerung jeweils 3000 Zellen ausgezählt, bei wenigen Markierungen bis auf 10 000. Die Zählung wurde wie folgt durchgeführt: alle pro Gesichtsfeld sichtbaren Zellen einer bestimmten Art wurden gezählt, dann wurde das Gesichtsfeld so verschoben, daß die obere bzw. rechte

Zelle gerade aus dem unteren bzw. linken Gesichtsfeldrand verschwand; es wurden soviele Gesichtsfelder durchmäandert, bis die vorgegebene Zellzahl (3000 bzw. 10 000) erreicht war. Die markierten Zellen wurden gesondert festgehalten und zur übersichtlicheren Darstellung auf 10 000 extrapoliert. Als markiert galt eine Zelle, wenn zehn Silberkörnchen eindeutig einem Zellkern zuzuordnen waren. Einige wenige Präparate waren aus technischen Gründen nicht auswertbar.

Um Erwartungshaltungen auszuschließen, wurde stets gezählt, ohne zu wissen, welcher Gruppe und welchem Tötungszeitpunkt das jeweilige Präparat zuzuordnen war.

2.9. Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Kreatinin, Harnstoff und Harnsäure

Die Blutspiegelbestimmungen wurden im Labor des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe Universität mit einem "autoanAlyzer II" der Fa. Technicon nach folgenden Methoden durchgeführt.

2.9.1. Kreatinin

Methode: Jaffé (10); Prinzip: Kreatinin bildet in alkalischer Pichratlösung einen roten Farbkomplex. Die Rotfärbung ist proportional der Kreatininkonzentration im Ansatz.

2.9.2. Harnstoff

Methode: DAM (60); Prinzip: Harnstoff bildet mit Diacetyl-

monoxim (DAM) in Gegenwart von Phenol und Eisen - II - chlorid einen gelben Farbstoff, der quantitativ photometrisch bestimmt wird.

2.9.3. Harnsäure

Methode: Uricase (27); Prinzip: Harnsäure wird durch Uricase in Allantoin und Wasserstoffsuperoxid gespalten. Dieses oxydiert mit Hilfe des Enzyms Katalase Methanol zu Formaldehyd. In Gegenwart von Ammoniumionen und Acetylaceton reagiert das entstehende Formaldehyd unter Bildung des gelbgefärbten 3,5 Diacetyl 1,4 dihydrolutidins. Die Farbintensität des Ansatzes ist proportional der Harnsäurekonzentration und wird bei 405 - 415 nm photometrisch bestimmt.

Die Proben wurden eine Stunde vor der Bestimmung aufgetaut. Die in der Tabelle 1 nicht aufgeführten Serumwerte resultieren aus der Tatsache, daß der Vielfachanalysator mindestens zwei Milliliter Serum zur Analyse benötigte, eine Menge, die bei manchen Tieren einfach nicht gewonnen werden konnte (zu rascher Herzstillstand, mangelhafte Kanülierung der Aorta, Verschluß des Plastikschläuchchens durch Thrombosierung, zu frühes Herausrutschen der Kanüle), zum anderen daraus, daß manche Seren nach der Zentrifugation hämolytisch waren und daher ebenfalls nicht mehr zu analysieren waren.

3. ERGEBNISSE

3.1. Verlauf des Experiments

Die Tiere vertrugen die Narkose und Operation sehr gut, kein Tier starb in dieser Phase der Versuche. In der mit Harnstoff behandelten Gruppe starb allein ein Tier am dritten postoperativen Tag. Das Feuchtgewicht der rechten, exstirpierten Niere war mit 1373 mg doppelt so hoch wie das der übrigen Tiere und bei der Obduktion stellte sich heraus, daß die linke Niere nicht angelegt war.

Von den mit Hydroxyharnstoff (HU) behandelten Tieren verstarben drei Tiere am dritten postoperativen Tag, eines am vierten, zwei am fünften, drei am sechsten und drei Tiere am siebten postoperativen Tag. Obwohl die meisten Tiere die HU - Behandlung überlebten, waren bei fast allen deutliche schädliche HU - Wirkungen zu beobachten : struppiges Fell, Durchfall, wenig körperliche Aktivität, Gewichtsverlust. Der Verfall der Tiere wurde mit Fortgang des Versuchs deutlicher, und die Möglichkeit, Tiere länger als sieben Tage zu beobachten, erscheint sehr fraglich. In einer eigenen Testreihe überlebte kein Tier den neunten postoperativen Tag.

3.2. Gewichtsverlauf

3.2.1. Gewichtsverlauf der Tiere(Abb. 1)

Das Durchschnittsgewicht der mit Harnstoff behandelten Tiere betrug bei Versuchsbeginn 190,4 Gramm ($\pm$ 12,3; $\bar{x} \pm$ SD, n = 60) das der mit Hydroxyharnstoff behandelten 188,7 Gramm ($\pm$ 10,1, n = 60). Auch das Körpergewicht der 0 - Kontrolle lag mit 187,5 Gramm ($\pm$ 10,4, n = 4) im gleichen Bereich.

In den ersten Versuchstagen nahmen die U - Tiere geringfügig ab und hatten nach 84 Stunden (3 Tage 12 Stunden) ihr geringstes Gewicht mit 176 Gramm. Im weiteren Verlauf nahmen sie zu und erreichten am siebenten Versuchstag 201 Gramm.

Die HU - Tiere dagegen zeigten schon nach 40 Stunden einen deutlichen Gewichtsverlust bei einem Körpergewicht von 174 Gramm. Im Gegensatz zur U - Gruppe verloren sie auch nach dem vierten Versuchstag weiter an Gewicht und hatten ihr Minimum am sechsten Tag mit 136 Gramm. Die Schwankungen der Kurve erklären sich aus dem unterschiedlichen Gewicht der Tiere zu Anfang des Versuchs.

3.2.2. Gewicht der rechten Niere

Das Durchschnittsfeuchtgewicht aller exstirpierten rechten Nieren betrug in der U - Gruppe 726 mg ($\pm$ 75, n = 60), in der HU - Gruppe 711 mg ($\pm$ 81, n = 60).

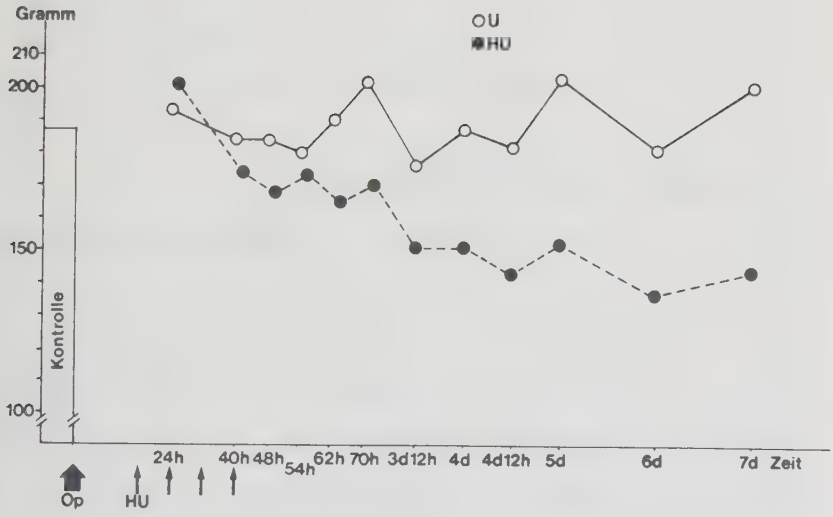

Abb. 1: Körpergewichte der Tiere in Gramm nach Uninephrektomie rechts und viermaliger HU bzw. U - Injektion in achtstündigen Abständen (jeweils 1 g/kg KG). Dargestellt sind die Mittelwerte der jeweiligen Gruppe (Einzelwerte siehe Tabelle 7.1.)

Zeitpunkt der Operation — Zeitpunkt der HU/U Injektion

● HU - Behandlung — ○ U - Behandlung

Die nicht regenerierende, normale linke Niere hatte in der unbehandelten Kontrollgruppe ein Durchschnittsgewicht von 513 mg. Die rechte Niere ist also physiologischerweise bei Ratten deutlich schwerer als die linke Niere.

3.2.3. Gewichtsverlauf der linken Niere

3.2.3.1. Absolute Feuchtgewichte der linken Niere (Abb. 2)

Der Verlauf der Feuchtgewichte zeigt sowohl in den U - als auch in den HU - Gruppen eine deutliche Gewichtszunahme. Der Zuwachs ist in den Harnstoffgruppen bis zum fünften Tag größer (771,82 mg) als bei den HU - Tieren (714,06 mg). Am siebten Tag zeigen die HU - Tiere mit 773,54 mg schwerere linke Nieren als die U - Tiere mit 717,92 mg.

Diese Unterschiede und auch die hohen individuellen Schwankungen innerhalb der Versuchstiergruppen können auf unterschiedlichem Wassergehalt der Nieren beruhen, deshalb wurden auch die Trockengewichte ermittelt.

3.2.3.2. Absolute Trockengewichte der linken Niere (Abb. 3)

Die Harnstofftiere zeigten eine rasche Gewichtszunahme von 152 mg am ersten auf 160 mg am zweiten Tag. Am vierten Tag wog die linke Niere 170,06 mg. Nun wurde die Gewichtszunahme langsamer und erreichte am siebten Tag 173,7 mg.

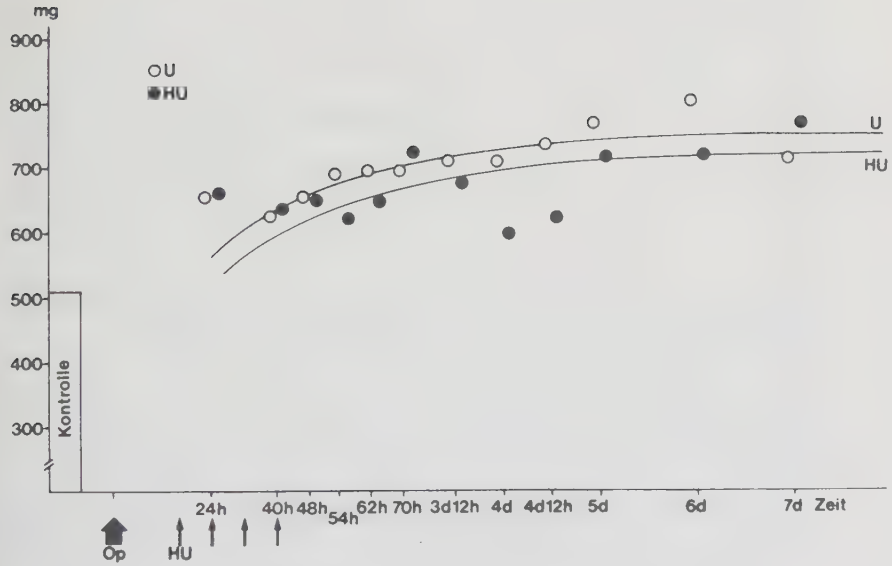

Abb. 2 Absolute Feuchtgewichte der linken Niere in Milligramm nach Uninephrektomie rechts und viermaliger HU - bzw. U - Injektion in achtstündigen Abständen (jeweils 1 g/kg KG). Dargestellt sind die Mittelwerte der jeweiligen Gruppe (Einzelwerte siehe Tabelle 7.1.). Die eingetragenen Kurven deuten die Verlaufstendenz an.

Zeitpunkt der Operation Zeitpunkt der HU/U - Injektion

● HU - Behandlung ○ U - Behandlung

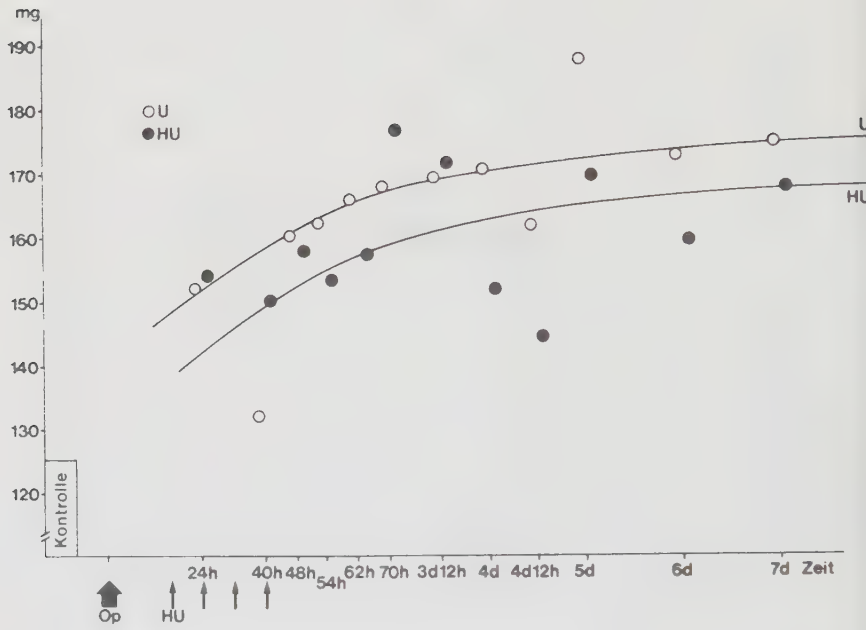

Abb. 3 Absolute Trockengewichte der linken Niere in Milligramm nach Uninephrektomie rechts und viermaliger HU - bzw. U - Injektion in achtstündigen Abständen (jeweils 1 g/kg KG). Dargestellt sind die Mittelwerte der jeweiligen Gruppe (Einzelwerte siehe Tabelle 7.1.). Die eingetragenen Kurven deuten die Verlaufstendenz an.

Zeitpunkt der Operation Zeitpunkt der HU/U - Injektion

● HU - Behandlung ○ U - Behandlung

Auch die Nieren der Hydroxyharnstofftiere wurden schwerer. Nach 153,6 mg am ersten Tag erreichten sie 157 mg am zweiten Tag und nach sieben Tagen lag das Nierengewicht bei 167,1 mg. Der Kurvenverlauf der Trockengewichte der HU - Gruppen ist nicht so einheitlich wie der bei den mit Harnstoff behandelten Tieren, jedoch zeigen in allen Gruppen die Nierengewichte große Schwankungen.

3.2.3.3. Relative Nierengewichte: Trockengewicht der linken Niere bezogen auf 100 g Körper e n d gewicht (Abb. 4)

Während die relativen Nierentrockengewichte, bezogen auf das Körpergewicht der Tiere zu Ende der Untersuchung, bei Versuchsbeginn in beiden Gruppen noch vergleichbar sind, liegt die relative Trockenmasse der Niere bei den HU - Tieren 70 Stunden post op. bei 104 mg/ 100 g KG und erreicht am siebten Tag 116,6 mg/100 g KG. In der mit Harnstoff behandelten Gruppe liegt der 70 Stundenwert bei 82,86 mg/100 g KG, steigt noch leicht an und beträgt am siebten Tag 86,47 mg/100 g KG. Die relativen Nierentrockengewichte steigen in der HU - Gruppe also viel steiler an als bei den U - Tieren.

3.2.3.4. Relative Nierengewichte: Trockengewicht der linken Niere bezogen auf 100 g Körper a n f a n g s gewicht (Abb. 5)

Die Beziehung des Nierengewichts auf das Anfangsgewicht der Tiere zu Beginn des Versuchs und nicht auf das Endgewicht,

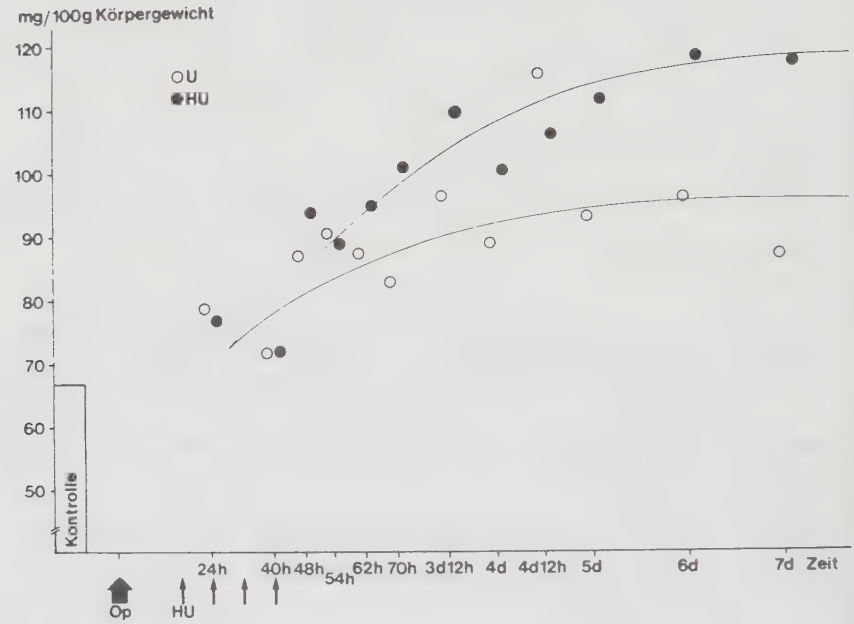

Abb. 4 Relative Nierengewichte: Trockengewicht der linken Niere bezogen auf 100 g E n d gewicht in Milligramm nach Uninephrektomie rechts und viermaliger HU - bzw. U - Injektion in achtstündigen Abständen (jeweils 1 g/kg KG). Dargestellt sind die Mittelwerte der jeweiligen Gruppe (Einzelwerte siehe Tabelle 7.1.). Die eingetragenen Kurven deuten die Verlaufstendenz an.

Zeitpunkt der Operation Zeitpunkt der HU/U - Injektion

● HU - Behandlung ○ U - Behandlung

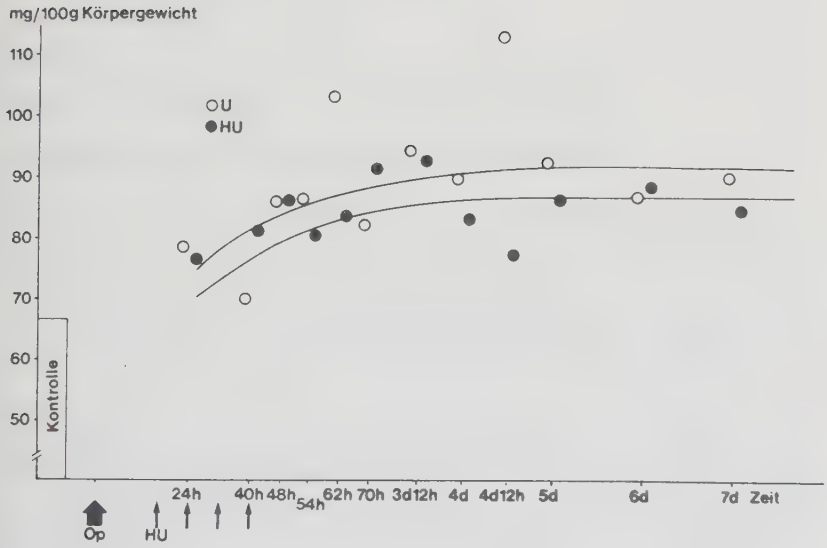

Abb. 5 Relative Nierengewichte: Trockengewicht der linken Niere bezogen auf 100 g A n f a n g s gewicht in Milligramm nach Uninephrektomie rechts und viermaliger HU - bzw. U - Injektion in achtstündigen Abständen (jeweils 1 g/kg KG). Dargestellt sind die Mittelwerte der jeweiligen Gruppe (Einzelwerte siehe Tabelle 7.1.). Die eingetragenen Kurven deuten die Verlaufstendenz an.

Zeitpunkt der Operation Zeitpunkt der HU/U - Injektion

● HU - Behandlung ○ U - Behandlung

wie es sonst üblich ist, wird in diesem speziellen Versuch notwendig. Durch die erwähnte starke Gewichtsabnahme der HU - Tiere ergibt sich das in 3.2.3.3. beschriebene verzerrte Bild. Um dies zu korrigieren bietet sich die Berechnung des Nierengewichts auf das Gewicht des jeweiligen Tieres vor Nephrektomie an. Janicki und Lingis (44) haben bei eigenen Versuchen mit hungernden Tieren im Vergleich zu normal ernährten eine gute Korrelation der Nierengewichte gefunden, wenn man das Nierengewicht auf das Ausgangsgewicht der Tiere bezieht.

Der so ermittelte Gewichtsverlauf der relativen Nierentrockenmasse zeigt geringere individuelle Schwankungen. Die Kurve gleicht dem Verlauf der absoluten Nierentrockengewichte. Harnstoff behandelte Tiere haben schon am ersten postoperativen Ta mit 78,4 mg/100 g KG ein gegenüber den Kontrollen (O - Kontrol 66,7 mg/100 g KG) erhöhtes Nierengewicht; dieses steigt weiter an und erreicht am vierten postoperativen Tag 89,8 mg/100 g KG Am siebten Versuchstag erreichen die Nieren 90,6 mg/100 g KG, aber eine weitere Gewichtszunahme läßt sich durch die Schwankungen der Gruppen nicht mehr ablesen.

Hydroxyharnstofftiere zeigen ebenfalls eine rasche Gewichtszunahme von 76,8 mg/100 g KG auf 93,4 mg/100 g KG nach drei Tagen zwölf Stunden. Dieser hohe Einzelwert steht aber alleine wie überhaupt die mit HU behandelten Tiere eine sehr große Variabilität untereinander aufweisen. Das Gewicht der linken Niere liegt mit 85,3 mg/100 g KG am siebten Versuchstag zwar

unter dem Gewicht der U - Kontrollen, doch deutlich über dem Ausgangsgewicht.

3.3. Autoradiographische Befunde an der Niere

3.3.1. Gewundene Hauptstücke (Abb. 6)

Die mit Harnstoff behandelten Tiere zeigen einen deutlichen rhythmischen Kurvenverlauf. Nach 24 Stunden liegen die Markierungen mit 43,8/10 000 Epithelkerne geringfügig über den O - Kontrollwerten; die normale Zellteilungsaktivität von vier gleichschweren, nicht nephrektomierten und unbehandelten Ratten liegt zum Vergleich bei 27,2. Nach 40 Stunden liegt ein Markierungsgipfel mit 140/10 000 Markierungen vor, nach 48 Stunden ist die Zellteilungsaktivität mit 109 Markierungen immer noch deutlich erhöht. Schon sechs Stunden später haben die Markierungen mit 35,6 wieder nahezu die Kontrollwerte erreicht. Bis zur 70. Stunde steigen die Werte leicht an und erreichen mit 55 Markierungen einen Zwischengipfel. Nach einem neuerlichen Abfall steigen die Markierungen wieder und erreichen nach vier Tagen zwölf Stunden einen neuen Gipfel mit 104,8 Markierungen, der geringfügig unter dem nach 48 Stunden liegt. Zwölf Stunden später liegen die Werte mit 36,2 Markierungen wieder etwas über den O - Kontrollen, nach sieben Tagen mit 57,6 ähnlich hoch wie nach 70 Stunden.

Man erkennt einen rhythmischen Ablauf mit deutlichen Markierungsgipfeln nach 40 Stunden und vier Tagen zwölf Stunden.

Die mit Hydroxyharnstoff behandelten Tiere haben nach 24 Stunden gegenüber den O - Kontrollen verminderte Werte (11,6). Nach 40 Stunden liegt mit 414,44/10 000 Epithelien ein weitaus höherer Gipfel als bei der U - Kontrollgruppe vor, auch nach 48 Stunden sind mit 122,4 Markierungen noch sehr hohe Markierungswerte zu sehen. Im weiteren Verlauf liegen die Werte allerdings um oder unter den O - Kontrollwerten, allein nach drei Tagen zwölf Stunden ist mit 45,5 Markierungen nochmal ein Markierungsanstieg zu erkennen. Dieser Wert und derjenige nach sechs Tagen sind mit der Markierungszahl der U - Kontrollgruppe gleich, ansonsten liegen die HU - Werte weit unter denen der U - Tiere (nach sieben Tagen: 20,4 zu 57,6). Man erkennt also zwei sehr hohe Markierungsgipfel nach 40 und 48 Stunden, geringere nach drei Tagen zwölf Stunden und sechs Tagen, sonst liegen alle Werte unter denen der U - Kontrollen.

3.3.2. Gerade Hauptstücke (Abb. 7)

In der Harnstoffgruppe ist die Antwort der geraden Hauptstücke auf den regeneratorischen Reiz mit den gewundenen Hauptstücken direkt vergleichbar. Gegenüber der O - Kontrolle mit 32 Markierungen auf 10 000 Zellen, sind die Markierungen nach 24 Stunden erhöht (59,6/10 000). Nach 40 Stunden erkennt man einen Gipfel mit 111,8 Markierungen. Auch nach 48 Stunden sind die Werte mit 70,8 markierten Zellkernen noch deutlich erhöht. Der Wert nach 54 Stunden (37,6) liegt wieder im Bereich der

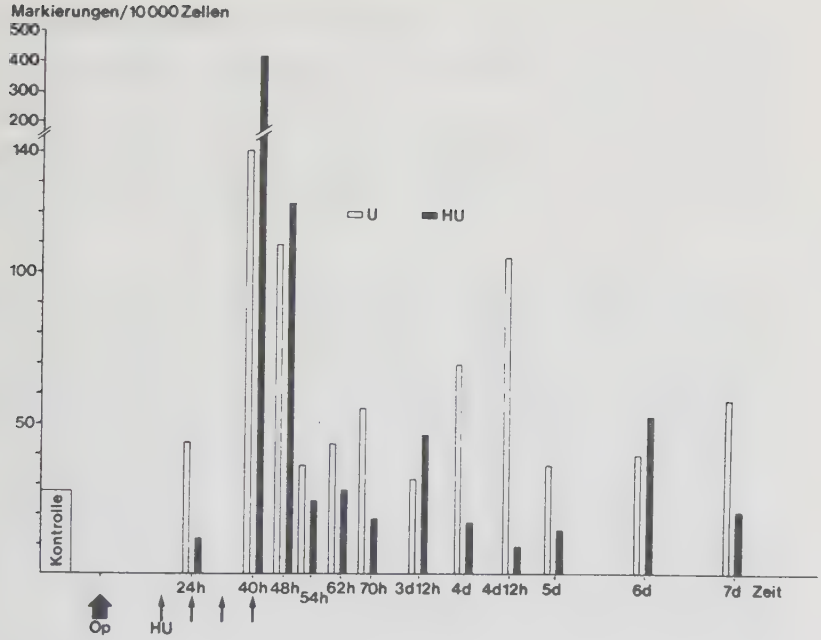

Abb. 6 Zahl der ^{3}H - Thymidin markierten Epithelkerne pro 10 000 Epithelkerne der gewundenen Hauptstücke der linken Niere nach Uninephrektomie rechts und viermaliger HU - bzw. U - Injektion in achtstündigen Abständen (jeweils 1 g/kg KG). Dargestellt sind die Mittelwerte der jeweiligen Gruppe (Einzelwerte siehe Tabelle 7.1.)

Zeitpunkt der Operation Zeitpunkt der HU/U Injektion

HU - Behandlung U - Behandlung

Kontrollen. Der kleine Gipfel nach 70 Stunden ist mit 48,4 nicht deutlich, doch nach vier Tagen zwölf Stunden ist der Gipfel mit 88,2 Markierungen gut sichtbar. Am fünften Tag sind die O - Kontrollwerte wieder nahezu erreicht (44) und am siebten Tag findet man mit 95,8 einen neuerlichen Gipfel.

Die Hydroxyharnstoffgruppe hat dagegen nur einen Markierungsgipfel der Epithelien nach 40 Stunden mit 169,2, der nicht so hoch ist wie im gewundenen Teil. Nach 48 Stunden sind die Markierungen mit 53,6 gegenüber den O- Kontrollen zwar noch erhöht, doch liegen sie unter den Werten U - Gruppe. Nach 54 Stunden haben die Markierungen mit 24,8 ein Minimum. Sie schwanken dann um den O - Kontrollwert und erreichen, nach einem neuerlichen Minimum nach vier Tagen mit 25,6 am fünften Tag nochmals 55 Markierungen, dann fallen sie auf 13,8 am siebten Tag ab.

Die Reaktion ist also etwas geringer ausgeprägt als im gewundenen Teil, die U - Gruppe reagiert aber gleichsinnig rhythmisch wie in dem anderen untersuchten Nephronabschnitt. Bei der HU - Gruppe ist mit Ausnahme des Gipfels nach 40 Stunden ein rhythmischer Ablauf nicht mehr zu erkennen.

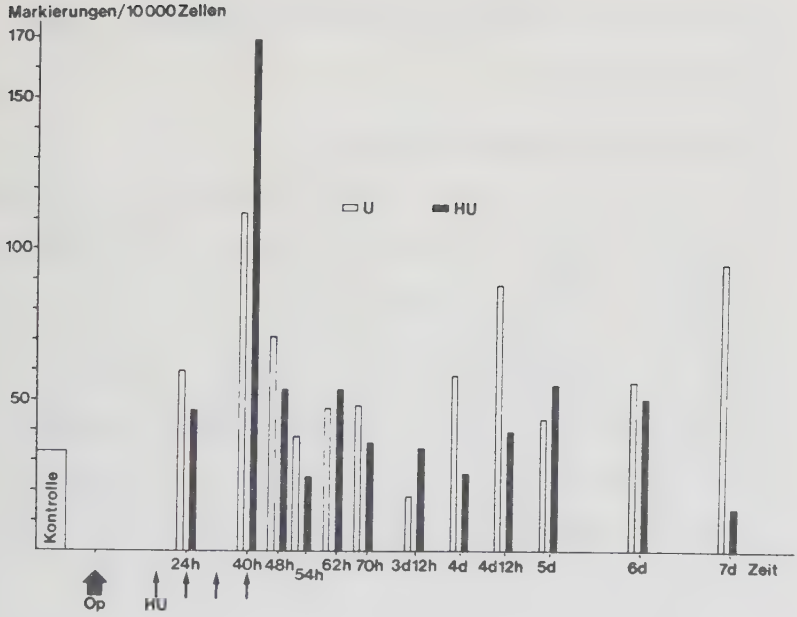

Abb. 7 Zahl der ^{3}H - Thymidin markierten Epithelkerne pro 10 000 Epithelkerne der geraden Hauptstücke der linken Niere nach Uninephrektomie rechts und viermaliger HU - bzw. U - Injektion in achtstündigen Abständen (jeweils 1 g/kg KG). Dargestellt sind die Mittelwerte der jeweiligen Gruppe (Einzelwerte siehe Tabelle 7.1.).

Zeitpunkt der Operation Zeitpunkt der HU/U - Injektion

HU - Behandlung U - Behandlung

3.4. Autoradiographische Befunde an der Leber

3.4.1. Hepatocyten

3.4.1.1. Markierungen (Abb. 8)

Die Hepatocyten hatten eine 0 - Kontrollmarkierung von 16,4 Markierungen auf 10 000 Epithelien. Schon nach 24 Stunden erkennt man in der U - Gruppe mit 38,4 markierten Zellkernen einen Gipfel. Die Markierungen nehmen dann ab und erreichen nach 48 Stunden ein Minimum mit 7/10 000. Sie steigen langsam an, bis sie nach vier Tagen zwölf Stunden mit 32 markierten Kernen einen neuen Gipfel erreichen. Bis zum Versuchsende liegen die Markierungen dann unter den 0 - Kontrollen, am siebten Tag mit 6,4 Markierungen auf 10 000 Zellen.

Die mit Hydroxyharnstoff behandelten Tiere dagegen haben schon nach 24 Stunden etwas höhere Markierungsindices (45,8) als die Harnstoffgruppe, die Zahl steigt weiter bis zu einem Gipfel nach 40 Stunden mit 61,8 Markierungen. Nach 54 Stunden sind die Kontrollwerte erreicht, acht Stunden später mit 47,4 ein neuer Gipfel. Nach 70 Stunden, drei Tagen und vier Tagen liegen die Markierungszahlen um bzw. unter der 0 - Kontrolle. Ab vier Tage zwölf Stunden nach der Operation nehmen die Markierungen sehr stark zu: von 75 über 136 Markierungen am fünften, 373 am sechsten und schließlich 618,2 Markierungen am siebten Tag.

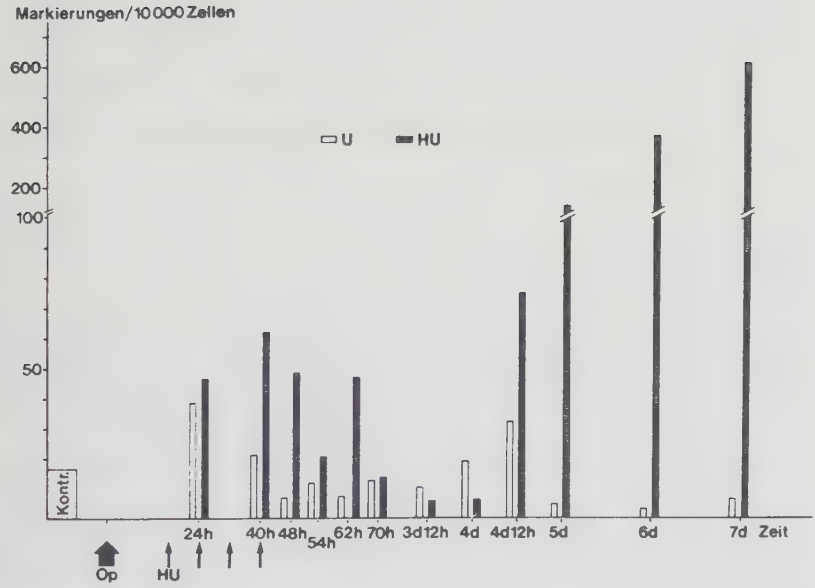

Abb. 8 Zahl der ^{3}H - Thymidin markierten Hepatocytenkerne pro 10 000 Hepatocytenkerne nach Uninephrektomie rechts und viermaliger HU bzw. U - Injektion in achtstündigen Abständen (jeweils 1 g/kg KG).
Dargestellt sind die Mittelwerte der jeweiligen Gruppe (Einzelwerte siehe Tabelle 7.1.)

Zeitpunkt der Operation Zeitpunkt der HU/U - Injektion
HU - Behandlung U - Behandlung

Die Leber zeigt also eine geringe Mitreaktion mit Gipfeln nach 24 und 108 Stunden (vier Tage zwölf Stunden) in der U - Gruppe, in der HU - Gruppe mit Gipfel nach 40 und 62 Stunden und einem stetigen Markierungsanstieg nach vier Tagen zwölf Stunden.

3.4.1.2. Mitosen (Abb. 9)

Die Mitosen der Leberepithelien verhalten sich gleichsinnig wie die Markierungen, nur sind Maxima nicht so eindeutig zu bestimmen. Bei der U - Gruppe liegen die Mitosen etwa im Bereich der O - Kontrolle, außer vier Tage zwölf Stunden post Op., wo ein Gipfel mit neun Mitosen auf 10 000 Epithelien erkennbar ist. Das Verhältnis Mitose/Markierung ist nie größer als 1 : 7.

Der Verlauf der Mitosen bei den HU - Tieren ist ebenfalls mit dem der Markierungen der Hepatocyten vergleichbar. Einer hohen Markierungszahl von 9,8 nach 40 Stunden folgen erstaunlich viele Mitosen (11,4) nach 54 Stunden. Die nächsten Werte liegen um oder auch unter denen der O - Kontrollgruppe. Ab vier Tage zwölf Stunden nehmen die Mitosen wiederum zu bis zu einem Maximum von 32,8 am siebten Tag. Das Verhältnis Mitosen/Markierungen ist bis zum Zeitpunkt vier Tage zwölf Stunden nie größer als 1 : 7, dann beträgt es 7,8 : 75 = 1 : 1 (vier Tage zwölf Stunden), 14,8 : 136,8 = 1 : 9 (fünf Tage), 18 : 373,4 = 1 : 21 am sechsten und 32,8 : 618,2 = 1 : 19 am siebten Tag.

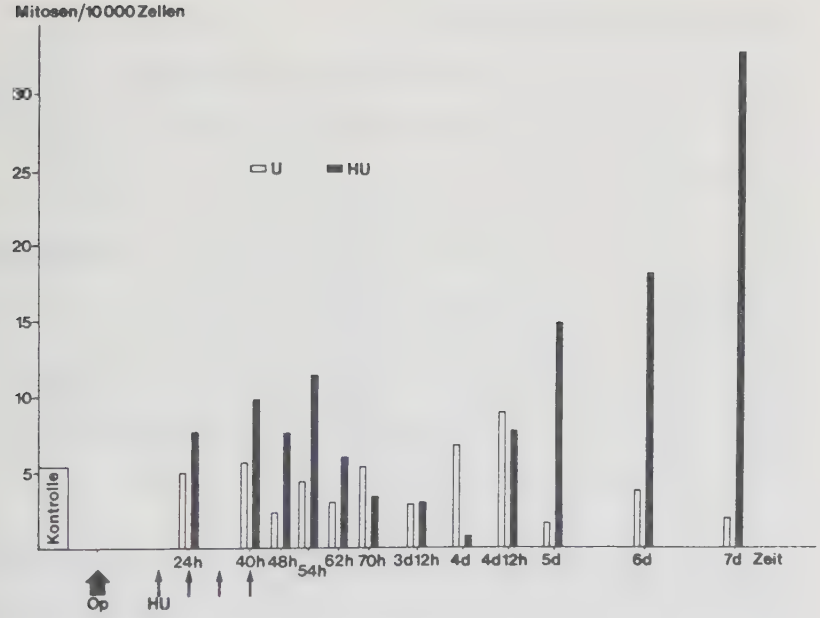

Abb. 9 Zahl der Mitosen der Hepatocyten pro 10 000 Hepatocyten nach Uninephrektomie rechts und viermaliger HU - bzw. U - Injektion in achtstündigen Abständen (jeweils 1 g/kg KG). Dargestellt sind die Mittelwerte der jeweiligen Gruppe (Einzelwerte siehe Tabelle 7.1.).

Zeitpunkt der Operation Zeitpunkt der HU/U - Injektion

HU - Behandlung U - Behandlung

3.4.2. Sternzellen (Abb. 10)

Die Sternzellen zeigen eine verzögerte Mitreaktion. In der Harnstoffgruppe ist 24 Stunden nach der Nephrektomie die Markierungszahl mit 29 auf 10 000 Sternzellen etwa gleich der Kontrolle mit 27,2. Nach 40 Stunden sind 118,6 Sternzellen markiert, nach 48 Stunden ist der Gipfel mit 130 Markierungen erreicht. Die Markierungszahl fällt kontinuierlich bis zur 84. Stunde nach der Operation ab auf 19 Markierungen. Am vierten Tag sieht man noch einen Gipfel von 55,2 Markierungen ehe diese, die 0 - Kontrollwerte leicht überschreitend, bis zum Ende konstant bleiben (28,4 am siebten Tag).

Die HU - Gruppe weist nach 24 Stunden mit 23,4 Markierungen den 0 - Kontrollen entsprechende Werte auf. Nach 40 Stunden zeigt sich ein erster Gipfel mit 117,8 Markierungen; nach 48 Stunden ist die Markierungszahl auf 53,2 gesunken, steigt aber wieder stark an und hat nach 62 Stunden einen zweiten Gipfel mit 150 Markierungen. Die markierten Sternzellen nehmen dann ab, haben nach vier Tagen mit 7,6 ein Minimum und steigen wieder an. Deutlich erhöhte Werte sieht man erst ab dem fünften Tag mit 64 Markierungen, die sich auf 446,2 am sechsten steigern, dann mit 438,2 Markierungen am siebten Tag auf gleicher Höhe bleiben.

Die U - und HU - Gruppen zeigen keinerlei Ähnlichkeit in ihrem Kurvenverlauf. Die Harnstofftiere zeigen einen rhythmischen Ablauf mit einem ersten Gipfel nach 40 Stunden und einem wei-

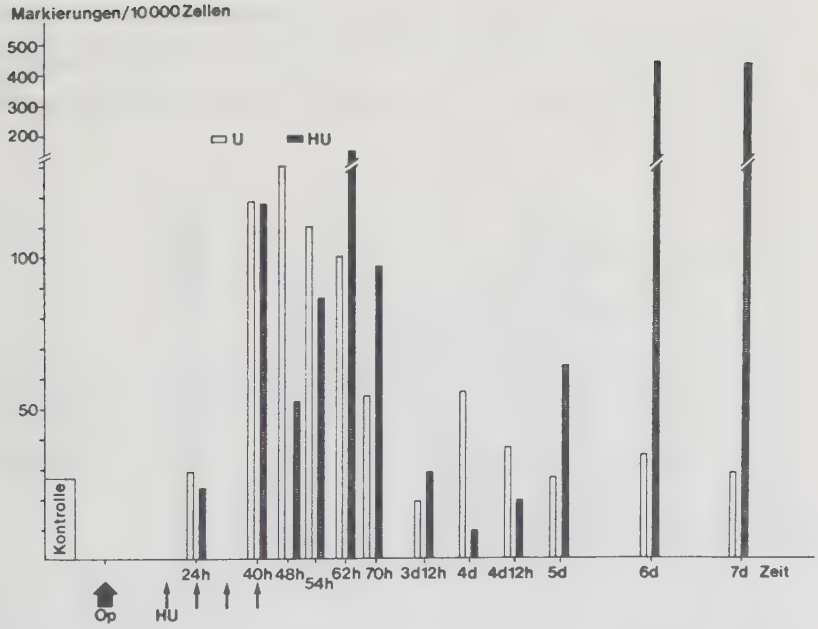

Abb. 10 Zahl der ^{3}H - Thymidin markierten Sternzellen pro 10 000 Sternzellen nach Uninephrektomie rechts und viermaliger HU - bzw. U - Injektion in achtstündigen Abständen (jeweils 1 g/kg KG).
Dargestellt sind die Mittelwerte der jeweiligen Gruppe (Einzelwerte siehe Tabelle 7.1.)

Zeitpunkt der Operation Zeitpunkt der HU/U - Injektion
HU - Behandlung U - Behandlung

teren nach vier Tagen. Die Hydroxyharnstofftiere weisen hohe Markierungswerte 40 bis 70 Stunden nach der Nephrektomie auf und dann nochmals sehr hohe Werte vom fünften bis zum siebten Tag.

3.5. Serumanalyse

3.5.1. Kreatinin (Abb. 11)

Die Kreatininwerte liegen bei den eigenen Kontrollen bei 0,53 ± 0,18 mg % ($\bar{x}$ ± SD, n = 4). Die Literatur gibt mit gleicher Methode 0,49 ± 0,12 mg % an (64), die Spannweite der Literaturwerte reicht von 0,2 bis 0,8 (64).

Die Harnstoffgruppe hat ihren höchsten Wert nach 24 Stunden mit 0,65 ± 0,02 mg%, liegt damit aber immer noch im Bereich der Standardabweichung der eigenen Kontrollen. Die Kreatininkonzentrationen schwanken dann um 0,54 ± 0,08 mg %, wenn man den Wert des fünften Tages als Mittel annimmt. Am siebten Tag ist der Serumspiegel mit 0,608 ± 0,07 mg % leicht erhöht. Insgesamt liegen die Kreatininwerte im Normbereich mit einer geringen Verschiebung nach oben.

Die mit HU behandelten Tiere zeigen am ersten Tag ein Serumkreatinin von 0,66 ± 0,06 mg %, das im oberen Normbereich liegt. Die nächsten 38 Stunden schwanken die Werte um das Kontrollmittel, nach 70 Stunden bzw. drei Tagen zwölf Stunden liegen sie mit 0,46 ± 0,08 mg % und 0,47 ± 0,08 mg % sogar

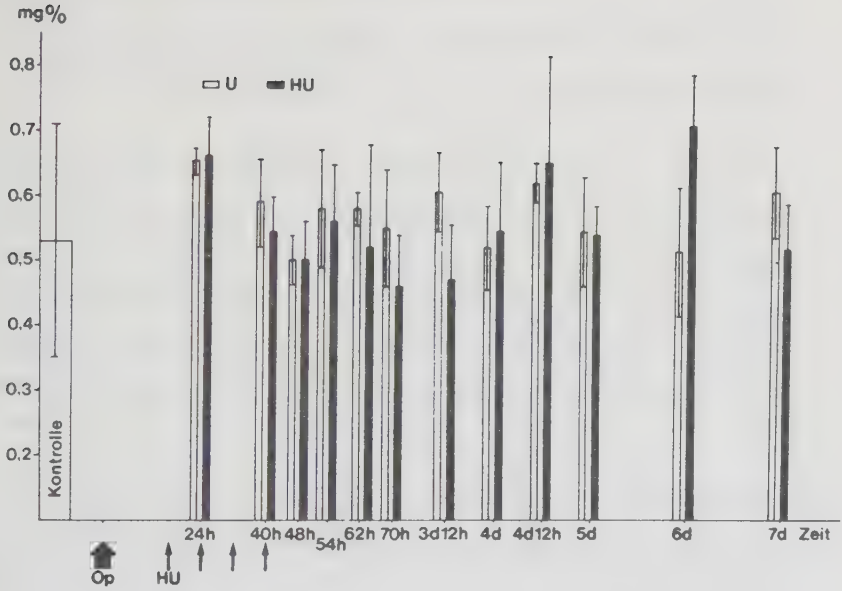

Abb. 11 Kreatinin im Serum in mg/100 ml nach Uninephrektomie rechts und viermaliger HU - bzw. U - Injektion in achtstündigen Abständen (jeweils 1 g/kg KG).
Dargestellt sind Mittelwerte und Standardabweichung der jeweiligen Gruppe (Einzelwerte siehe Tabelle 7.1.).

Zeitpunkt der Operation Zeitpunkt der HU/U Injektion
HU - Behandlung U - Behandlung

darunter. Bis zum Ende des Experiments liegen die Kreatininwerte wieder im Normbereich, allein nach sechs Tagen wird die obere Normgrenze mit 0,71 ± 0,08 mg % überschritten.

Die Kreatininkonzentrationen der einzelnen Gruppen liegen im Normbereich, bei einem gegenseitigen Vergleich ist einmal der Wert der U - Gruppe, einmal der der HU - Gruppe erhöht, so daß hier kein sicherer Unterschied festgestellt werden kann. Lediglich nach 24 Stunden scheint bei beiden Gruppen der Kreatininwert leicht erhöht, kehrt dann aber in den Normbereich zurück.

3.5.2. Harnstoff (Abb. 12)

Die Normwerte liegen bei den eigenen Kontrollen bei 34 ± 5,9 mg %. In der Literatur liegen sie bei gleicher Methode bei 34 mg % (69) bzw. 29,53 ± 8,88 mg % (64)

Die Harnstoffwerte liegen bei beiden Gruppen zu allen Zeitpunkten ungefähr 40 % über den O - Kontrollwerten. Am ersten Tag liegen beide Werte bei 51 mg %. Die U - Gruppe hat mit 56,2 mg % einen hohen Wert nach 40 Stunden. Mit Ausnahme des 48 Stundenwertes (41,8 mg %) liegt der Harnstoffspiegel um 50 mg % bis 70 Stunden nach der Operation. Bis zum fünften Tag liegen die Werte niedriger, etwa um 43 mg %, am sechsten und siebten Tag mit 48,2 ± 4,5 mg % wieder im 50 mg % Bereich.

Harnstoff liegt also auf einem gegen die O - Kontrollwerte er-

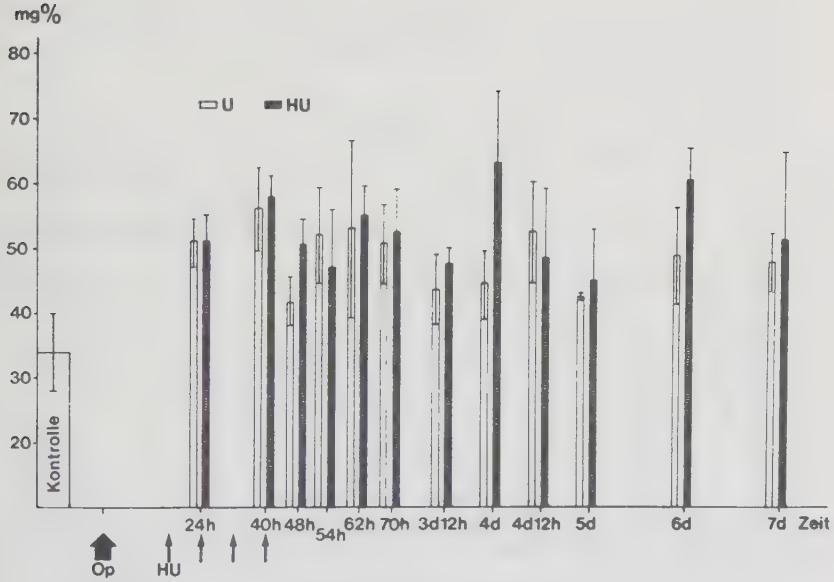

Abb. 12 Harnstoff im Serum in mg/100 ml nach Uninephrektomie rechts und viermaliger HU - bzw. U - Injektion in achtstündigen (Abständen (jeweils 1 g/kg KG).
Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung der jeweiligen Gruppe (Einzelwerte siehe Tabelle 7.1.).

Zeitpunkt der Operation Zeitpunkt der HU/U Injektion
HU - Behandlung U - Behandlung

höhten Niveau, mit Maximum nach 40 Stunden und höheren Werten in den ersten zweieinhalb Tagen.

Die HU - Gruppe zeigt gegenüber den Kontrollen ebenfalls erhöhte Werte. Sie schwanken um die Serumkonzentration des ersten Tages, 51 mg %. Nach vier Tagen ist der höchste Wert erreicht mit 63,25 $\pm$ 11,8 mg %, am fünften Tag der niedrigste mit 45,2 $\pm$ 8,7 mg %. Am sechsten und siebten Tag sind die Werte erhöht, am siebten Tag liegt der Harnstoff mit 51,5 $\pm$ 14,1 mg % im Bereich der U - Kontrollgruppe.

Mit Ausnahme der grundsätzlichen Erhöhung der Harnstoffkonzentrationen im Serum läßt sich ein gerichteter Kurvenverlauf nicht erkennen. Nur die Werte am vierten und sechsten Tag der HU - Gruppe liegen über denen der U - Kontrollgruppe, sonst bestehen keine Unterschiede zwischen den verschieden behandelten Tieren.

3.5.3 Harnsäure (Abb. 13)

Die eigenen Kontrollen ergaben einen Harnsäurewert von 1,05 $\pm$ 0,23 mg % ($\bar{x} \pm$ SD, n = 4), während die Literatur höhere Normalwerte angibt (Mituka und Rawnsley (64): 1,79 $\pm$ 0,24 mg % Byers (8): 1,5 mg %).

Die Werte der Harnsäure im Serum der mit Harnstoff behandelten Ratten liegen während des gesamten Versuchs über den Werten der HU - Tiere. Die Serumkonzentrationen schwanken in

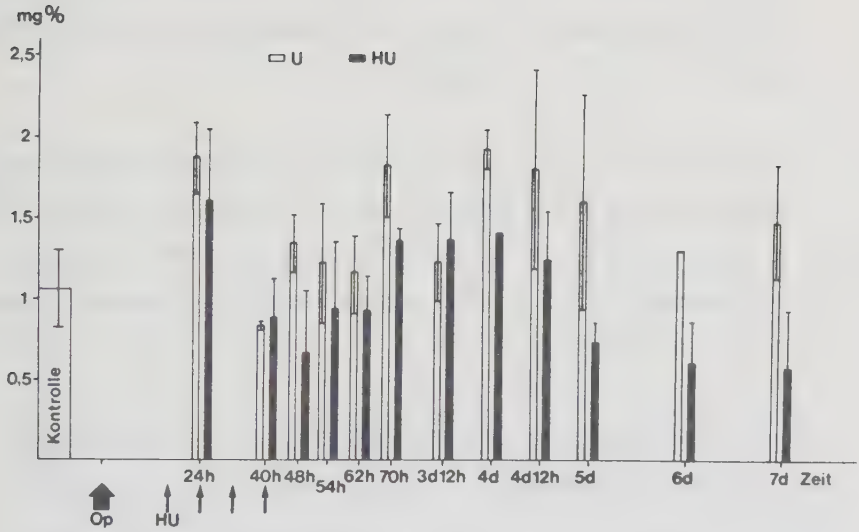

Abb. 13 Harnsäure im Serum in mg/100 ml nach Uninephrektomie rechts und viermaliger HU - bzw. U - Injektion in achtstündigen Abständen (jeweils 1 g/kg KG).
Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung der jeweiligen Gruppe (Einzelwerte siehe Tabelle 7.1.).

Zeitpunkt der Operation Zeitpunkt der HU/U Injektion
HU - Behandlung U - Behandlung

der U - Gruppe an verschiedenen Zeitpunkten erheblich (1,87 ± 0,22 nach 24 Stunden und 0,82 ± 0,09 nach 40 Stunden). Am siebten Versuchstag liegen die Serumkonzentrationen der Harnstofftiere bei 1,48 ± 0,35 mg %.

Die HU - Tiere zeigen zu Anfang der Versuchsreihe ähnliche Serumwerte (1,6 ± 0,45 mg % nach 24 Stunden und 0,88 ± 0,2 mg % nach 40 Stunden). Ab dem fünften postoperativen Tag fallen die Harnsäurewerte deutlich ab und erreichen am siebten Tag nur noch 0,57 ± 0,37 mg %.

3.6. Autoradiographische Untersuchungen zur Wirkdauer von Hydroxyharnstoff

Im Unterschied zu den bisher besprochenen Tieren erhielten die nun folgenden nur eine einzige Dosis Harnstoff bzw. Hydroxyharnstoff 36 Stunden nach der Uninephrektomie.

3.6.1. Gewundene Hauptstücke (Abb. 14)

Bei den mit HU behandelten Tieren lassen sich nach 38, 40 und 41 Stunden keine Markierungen erkennen. Nach 42 Stunden ist der Wert mit 59,5 markierten Zellkernen auf 10 000 Zellen über dem Kontrollwert unbehandelter Tiere, steigt über 120 nach 43 Stunden auf 144,5 nach 44 Stunden an. Nach 48 Stunden ist die Variabilität zwischen den beiden Versuchstieren sehr groß, 186 und 76, wobei auch der tiefere Wert noch deutlich erhöht ist.

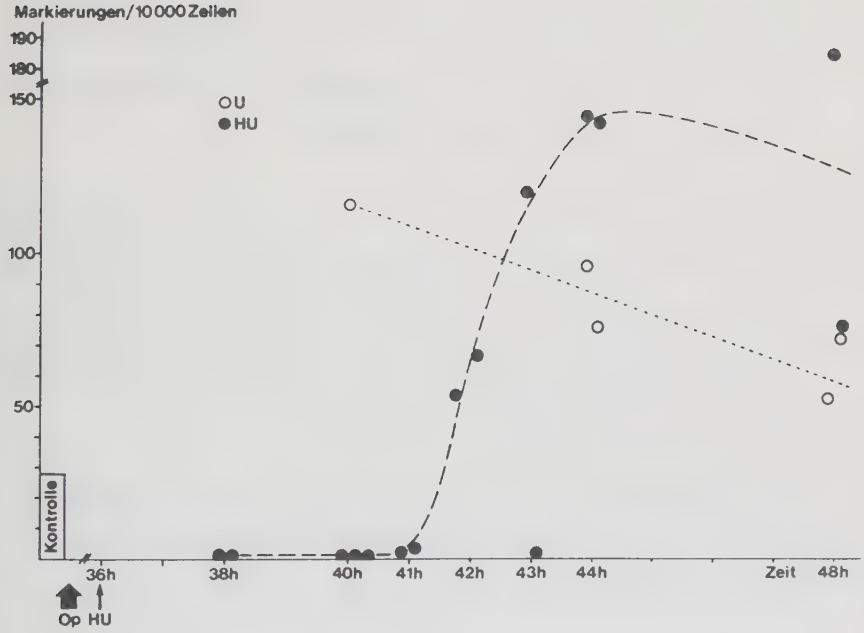

Abb. 14 Zahl der ^{3}H - Thymidin markierten Epithelkerne pro 10 000 Epithelkerne der gewundenen Hauptstücke der linken Niere nach Uninephrektomie rechts und einmaliger HU bzw. U - Injektion 36 Stunden nach der Operation (je 1g/kg KG). Dargestellt sind die Zählergebnisse jeweils eines Tiers (siehe auch Tabelle 7.2.).

Zeitpunkt der Operation Zeitpunkt der HU/U Injektionen

● HU - Behandlung ○ U - Behandlung

Die mit Harnstoff behandelten Tiere weisen bereits nach 40 Stunden 116 Markierungen auf. Später verringert sich die Markierungsrate stetig über 86 markierte Kerne nach 44 Stunden auf 63 Markierungen nach 48 Stunden.

Die Ergebnisse eines Tieres (No 154), das nach 43 Stunden getötet wurde, kann nicht berücksichtigt werden, da es in keiner Zelle in Niere und Leber eine Spur von Radioaktivität aufwies, also wahrscheinlich auch kein ^{3}H - Thymidin erhalten hatte (versehentliche Injektion in die Harnblase?).

Hydroxyharnstoff hemmt also die ^{3}H - Thymidininkorporation über fünf Stunden am Epithel der Pars convoluta des proximalen Tubulus.

3.6.2. Gerade Hauptstücke (Abb. 15)

Auch hier zeigen die Zellen der geraden Hauptstücke bei den HU - Tieren keine Markierungen bis 41 Stunden nach der Nephrektomie. Nach 42 Stunden erkennt man Markierungen, die aber mit 20 Markierungen noch im Bereich der O - Kontrollen (32) liegen. Nach 43 Stunden ist die Markierungszahl mit 43 markierten Kernen über die O - Kontrolle erhöht. Die markierten Zellen steigen weiter über 81/10 000 nach 44 Stunden auf 101 nach 48 Stunden.

Die Harnstofftiere zeigen eine ständig über der O - Kontrolle liegende Zahl markierter Kerne. Von 43 nach 40 Stunden

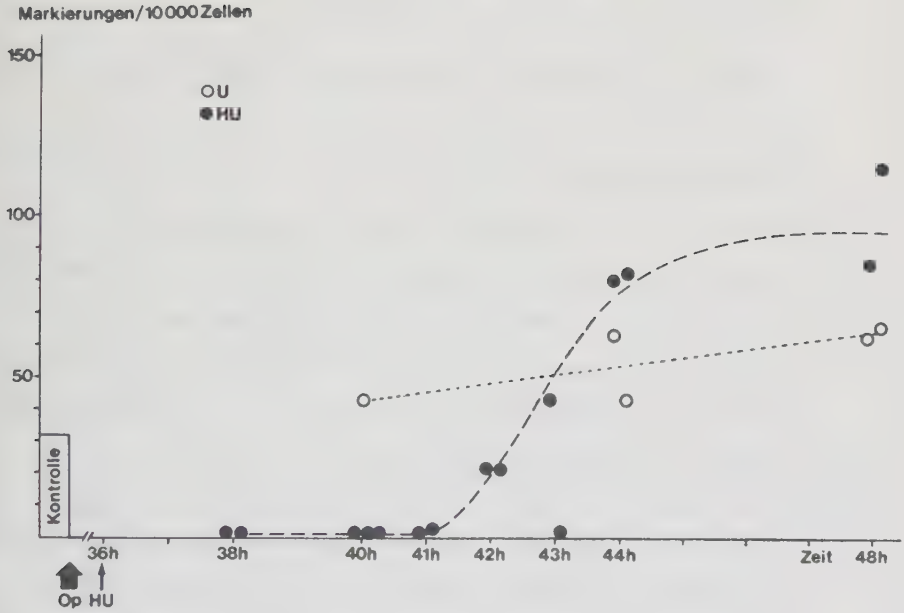

Abb. 15 Zahl der ^{3}H - Thymidin markierten Epithelkerne pro 10 000 Epithelkerne der geraden Hauptstücke der linken Niere nach Uninephrektomie rechts und einmaliger HU - bzw. U - Injektion 36 Stunden nach der Operation (je 1 g/kg KG). Dargestellt sind die Ergebnisse der einzelnen Tiere (siehe auch Tabelle 7.2.). Die Kurven deuten die Verlaufstendenz an.

Zeitpunkt der Operation Zeitpunkt der HU/U Injektion

● HU - Behandlung ○ U - Behandlung

steigen sie über 53 nach 44 Stunden auf 64 nach 48 Stunden.

Auch hier liegt die HU - Wirkdauer bei fünf bis sechs Stunden

3.6.3. Hepatocyten (Abb. 16)

Die Hepatocyten zeigen bei dieser Versuchsanordnung keine Reaktion bei der HU - Gruppe. Bis 44 Stunden nach Operation liegen die Markierungen in der HU - Gruppe bei 0, nach 48 Stunden sieht man 6,5 markierte Hepatocyten/10 000 Epithelien eine Markierungszahl, die im Bereich der 0 - Kontrollwerte liegt.

Die Markierungswerte der U - Gruppe steigen mit 16 Markierungen nach 40 Stunden, 5,5 nach 44 und 3,5 nach 48 Stunden nicht über den 0 - Kontrollwert. Die Hepatocyten zeigen also bei den mit Harnstoff behandelten Tieren nur eine geringe Proliferation, die im Bereich der 0 - Kontrollen liegt. Dieses Ergebnis stimmt mit der vorhergehenden Untersuchungsreihe überein (Abb. 8), auch dort fanden sich zwischen 40 und 48 Stunden post op. Markierungsraten, die im Bereich der Kontrolle lagen. Überraschenderweise lassen die mit HU behandelten Tiere bis zu 44 Stunden nach der Operation gar keine Markierungen erkennen, erst nach 48 Stunden finden sich wenige markierte Kerne.

An den Hepatocyten kann durch HU eine Inkorporationshemmung d ^{3}H - Thymidins von acht Stunden angenommen werden.

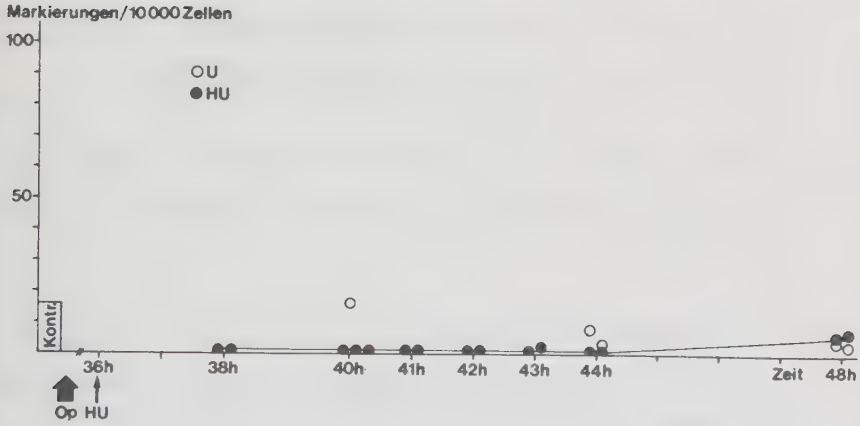

Abb. 16 Zahl der ^{3}H - Thymidin markierten Hepatocytenkerne pro 10 000 Hepatocytenkerne nach Uninephrektomie rechts und einmaliger HU - bzw. U - Injektion 36 Stunden nach der Operation (je 1 g/kg KG).
Dargestellt sind die Ergebnisse der einzelnen Tiere (siehe auch Tabelle 7.2.). Die Kurven deuten die Verlaufstendenz an.

▲ Zeitpunkt der Operation ↑ Zeitpunkt der HU/U Injektion
● HU - Behandlung ○ U - Behandlung

3.6.4. Sternzellen (Abb. 17)

Bis 43 Stunden nach der Nephrektomie zeigen die Sternzellen in der HU - Gruppe keine Markierungen. Nach 44 Stunden weisen sie mit 42 Markierungen mehr auf als die O - Kontrolle. Nach 48 Stunden sind 296 Sternzellen markiert.

Die U - Gruppe hat 213 markierte Sternzellen nach 40 Stunden, nach 44 Stunden 214, die Zahl fällt dann auf 121 nach 48 Stunden.

Im Gegensatz zur beobachteten Wirkung an den Nierenepithelien liegt die Wirkdauer von Hydroxyharnstoff an den Sternzellen bei sieben bis acht Stunden.

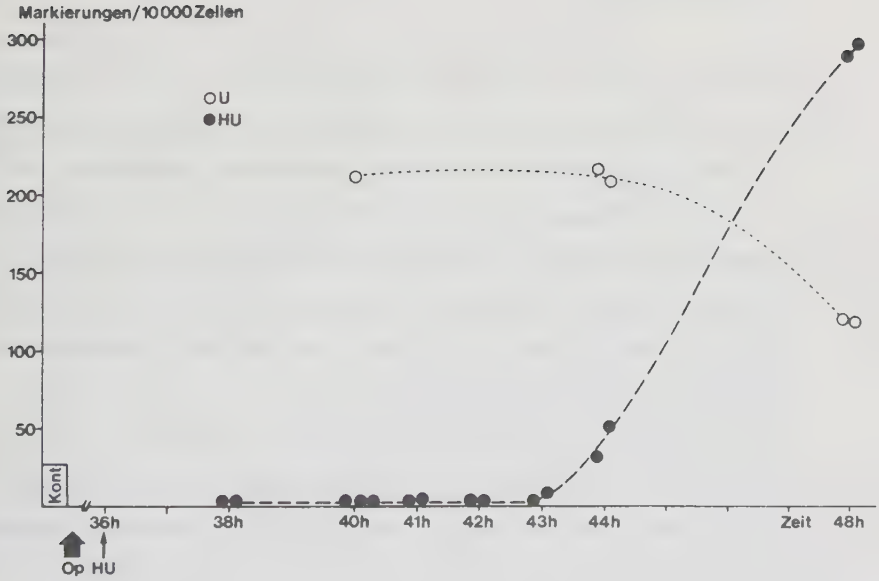

Abb. 17 Zahl der ^{3}H - Thymidin markierten Sternzellen pro 10 000 Sternzellen nach Uninephrektomie rechts und einmaliger HU - bzw. U - Injektion 36 Stunden nach der Operation (je 1 g/kg KG).

Dargestellt sind die Ergebnisse der einzelnen Tiere (siehe auch Tabelle 7.2.). Die Kurven deuten die Verlaufstendenz an.

Zeitpunkt der Operation Zeitpunkt der HU/U Injektion

● HU - Behandlung ○ U - Behandlung

4. DISKUSSION

Das Ziel dieser Untersuchung bestand darin, weitere Hinweise auf die immer noch ungeklärte Regulation der kompensatorischen Nierenhypertrophie zu erhalten. Dazu wurde untersucht, ob und wie ein Mitosehemmstoff die regeneratorische Antwort der verbleibenden Niere nach kontralateraler Nephrektomie beeinflußt, ob dabei die Nierenfunktion gestört ist und schließlich, ob und wie die Begleitreaktion des Leberparenchyms nach Nephrektomie beeinflußbar ist.

Zunächst mußte ein geeigneter Mitoseinhibitor gefunden werden. Es bot sich der von Dresler und Stein (23) entdeckte Hydroxyharnstoff ($H_2N - \underset{\underset{O}{\|}}{C} - NHOH$) an, da er sich gleichmäßig im gesamten Körperwasser verteilt (73), spezifisch die DNS - Synthese ohne Beeinflussung der RNS - und Proteinsynthese hemmt (49,50), einer der potentesten Inhibitoren der DNS - Synthese ist (72,83,88,115,116) und da dessen Effekt völlig reversibel ist.

Hydroxyharnstoff (HU) wird sofort und vollständig absorbiert (1) und verteilt sich gleichmäßig im gesamten Körperwasser (73). Die Verteilung erfolgt gemäß der Organgewichte (1). Höhere Konzentrationen findet man in Leber und Niere (111); beide Organe metabolisieren HU in gleichem Ausmaß (2), wobei

diese Reduktion enzymatisch in den Lebermitochondrien unter NADPH und NADH-verbrauch abläuft (14). Sowohl HU als auch seine Metabolite werden im Urin ausgeschieden (2).

Der Mechanismus der HU - Wirkung ist zwar rege erforscht worden, seit Young und Hodas (115) die inhibitorische Wirkung ausschließlich auf die DNS - Synthese entdeckten. Einige Autoren (12,89,90) vermuten, daß durch HU entstehende Oxidationsprodukte als aktive Metaboliten mit zellulären Stoffwechselmechanismen interferieren, wobei diese auch die G 1 - Phase der Tochterzellgeneration verkürzen können (15). Eine andere Deutung der Wirkung von HU besteht in der Blockierung eines Enzyms, das die Umwandlung von Ribonukleotiden in Desoxyribonukleotide katalysiert (86,116). Diese Vermutung wird jedoch von anderen Autoren bestritten (49,50,113,114). Diskutiert wird auch eine Beeinflussung anderer, die DNS - Synthese regulierender Enzyme (88,100). Neuere Untersuchungen (16) weisen in diesem Zusammenhang auf eine Hemmung der Ornithindecarboxylaseinduktion hin, jedoch nicht auf eine direkte Hemmung der Zellteilung selbst. Wichtig ist weiterhin die Frage der Zytotoxizität. Auch dieser Wirkmechanismus ist noch umstritten. Manche Autoren sehen im ungeordneten Wachstum der Zellen ("unbalanced growth"), d.h. bei isolierter Hemmung der DNS - Synthese und gleichzeitig ungestört fortschreitender Protein - und RNS - Synthese, die Haupttoxizität der Substanz (49,50). Andere Autoren führen die toxische Wirkung ausschließlich auf

die direkte, die DNS in der Synthese (S) - Phase schädigende Wirkung zurück (12,73,89). Die letalen HU - Effekte sind auf jeden Fall auf die DNS - Synthesephase (S - Phase) des Zellzyklus beschränkt (10,49). Farber und Baserga (24) beschreiben daß reversibel postmitotische Zellen, wie die Epithelien von Niere und Leber, nicht letal geschädigt werden sollen. Experimentell wird Hydroxyharnstoff schon länger angewendet, da er spezifisch den Übergang von Zellen aus der Generationsphase des Zellzyklus (G 1) zur DNS - Synthesephase (S) hemmt (72, 99,100). Diese HU - Eigenschaften bewirken in den Zellen eine Abtrennung der Protein - und der RNS - Synthese von der DNS - Synthese (43,44) und damit eine nahezu vollständige Synchronisation der Zellen am Übergang aus der G 1 in die S - Phase (80,81). Über die vollständige Reversibilität der Wirkung besteht Einigkeit, die Angaben über das Wiedereinsetzen der DNS - Synthese nach HU Block schwanken allerdings erheblich von sofort (72) bis zu sieben Stunden (81). Auch klinisch wird HU angewendet, unter anderem bei der Therapie der chronisch myeloischen Leukämie, wenn Busulfan keine Wirkung zeigt (9).

Um eine vollständige Synchronisation von Zellen am Eintritt in die DNS - Synthesephase zu erreichen, wurde die von Janicki und Lingis (44) angegebene Dosierung von 1 g/kg Körpergewicht angewendet. Damit soll eine Mitosehemmung von acht Stunden gewährleistet sein. Diese Dosis ist mit die höchste, die in der Literatur angegeben wird (73: 64 mg/kg; 24: 150

mg/kg; 114: 300 mg/kg; 83: 500 mg/kg; 44: 1 g/kg).

Zuerst soll der Verlauf der Rattengewichte als ein Merkmal des allgemeinen Versuchsfortgangs und die Nierengewichtskurve als Parameter für die kompensatorische Hypertrophie nach unilateraler Nephrektomie betrachtet werden. Die Nebenwirkungen einer so hohen Dosis von HU, wie sie hier gewählt wurde, erkennt man am Verlauf der Körpergewichte. Die Tiere der HU - Gruppen nahmen, genau wie die U - Tiere, bis zum vierten postoperativen Tag ab. Dann allerdings wurden die Tiere der Kontrollgruppen wieder schwerer, während der Gewichtsverlust der HU - Tiere weiter anhielt (Abb. 1). Dies ist möglicherweise auf die Schädigung des gastrointestinalen Epithels (36,73,74) bzw. auf mangelnde Nahrungsaufnahme der geschwächten Tiere zurückzuführen. Janicki und Lingis (44) konnten jedoch zeigen, daß mit HU behandelte Tiere durchaus Futter und Wasser zu sich nahmen, also nicht fasteten. Auch der Gewichtszuwachs einzelner Tiere im Verlauf des eigenen Versuchs entspricht dieser Beobachtung. Dieses Nicht- Fasten ist insofern wichtig, als Reville et al. (85) beobachteten, daß die verbleibende Niere fastender, unilateral nephrektomierter Ratten an Gewicht abnimmt und Reiter bei fastenden Tieren das Ausbleiben des Mitoseanstiegs in der regenerierenden Niere beschreibt (84). Die lange und hohe HU - Dosierung ist zwar mit einer Reduktion des Gesamtkörpergewichts vergesellschaftet, verhindert aber die Nahrungsaufnahme nicht in dem Maße, als daß die Regeneration unterdrückt wird, wie

Nierengewichtsverlauf und autoradiographische Befunde zeigen. In den eigenen Untersuchungen nahmen sowohl die absoluten Trockengewichte (Abb. 3) als auch die relativen Trockengewichte der Nieren (Abb. 4 und 5) trotz der HU - Gabe zu. Die eigenen Ergebnisse entsprechen somit mehr den von Giese und Hörstebrock (26) mitgeteilten Beobachtungen, die zeigten, daß das Nierengewicht bei Reduktion des Körpergewichts nicht wesentlich abnimmt. Die relativen Nierentrockengewichte wurden dabei nicht, wie sonst üblich, auf das Gewicht der Tiere am Ende des Versuchs berechnet (Abb. 4). Bei alleiniger Benutzung eines solchen Verfahrens würden die Ergebnisse durch den Körpergewichtsverlust der HU - Tiere verfälscht und eine scheinbar starke Massenzunahme der verbleibenden Niere vorgetäuscht. Da außerdem die Nephrektomie allein den Körpergewichtsverlauf beeinflussen kann (52), erfolgte die Berechnung zusätzlich auf das jeweilige Gewicht der einzelnen Tiere vor der Uninephrektomie. Janicki und Lingis (44) konnten eine gute Korrelation der Nierengewichte zwischen hungernden und nicht hungernden Tieren bei einer solchen Verfahrensweise nachweisen. Auch bei diesem Vorgehen erkennt man die deutliche Gewichtszunahme (Abb. 5). Der beobachtete Verlauf der Nierengewichte deckt sich in beiden Untersuchungsgruppen mit den von Hübner (40) mitgeteilten Ergebnissen, nämlich einer raschen Gewichtszunahme der verbleibenden Niere in den ersten vier postoperativen Tagen, der dann eine langsamere Gewichtszunahme im weiteren Versuchsablauf folgt. Die HU - Behandlung verhindert die kompensatorische Hypertrophie der Niere also nicht.

Weiterhin sollte untersucht werden, wie sich die zelluläre Antwort der Tubulusepithelien nach kontralateraler Nephrektomie während der kompensatorischen Hypertrophie verhält, ob und wie sie sich durch die Wirkung des Mitoseinhibitors Hydroxyharnstoff verändert.

Um dies zu beurteilen, wurde als Methode die Autoradiographie gewählt und nicht die alleinige Mitosezählung bzw. die Bestimmung der spezifischen Radioaktivität durch einen Szintillationszähler. Die Autoradiographie hat gegenüber der alleinigen Mitosezählung folgenden Vorteil: da die Mitosezeit sehr kurz ist (30 - 60 Minuten), ist selbst bei einer Auszählung von 10 000 Zellen je Zellart die Fehlerbreite durch zufallsbedingte Schwankungen erheblich. Die S - Phase, die die in der DNS - Synthese befindlichen Zellen umfaßt, dauert durchschnittlich sieben Stunden. Dadurch erfaßt die Zählung der durch die Autoradiographie markierten Zellen mindestens siebenmal soviel Kerne in Teilung wie die Zählung der Mitosen allein. Die Zählung wird dadurch erheblich genauer und reproduzierbarer. Da bei dem normalen Nierenwachstum (103) und bei der kompensatorischen Hypertrophie (40) das amitotische Wachstum keine wesentliche Rolle spielt, wurde auf eine durchgehende Mitosezählung verzichtet. Die an einigen stark markierten Präparaten gezählten Mitosen ergaben in Übereinstimmung mit den vorherigen Ergebnissen ein Verhältnis von Mitosen zu markierten Zellen von 1 : 7 bis 1 : 10. Die Autoradiographie hat außerdem im Gegensatz zu szintigraphischen Messungen des ra-

dioaktiven Thymidins den Vorteil, morphologisch differenzieren zu können, welcher Zelltyp eines Gewebes am Wachstum teilnimmt (Hepatocyt oder Sternzelle, verschiedene Tubulusabschnitte der Niere). Daneben schließt sie die von Malamud et al. (59) erwähnte Fehlermöglichkeit aus, eine durch andere Umstände bedingte starke Bindegewebsreaktion bei den Szintillationsmessungen mitzuerfassen. Auch Tobach und Lowenstein (107) weisen ausdrücklich darauf hin, daß eine fehlende morphologische Differenzierung der beteiligten Nierenabschnitte zu Fehlschlüssen bei der Interpretation szintigraphisch ermittelter Daten führen kann.

Vor der Betrachtung der gehemmten soll zunächst kurz die normale, ungehemmte Regeneration der mit Harnstoff behandelten Tiere besprochen werden. Die gefundenen Ergebnisse decken sich mit dem von Hübner (40) beschriebenen Ablauf. Auch quantitativ stimmen die ermittelten Markierungsraten mit Hübner gut überein. Während in den meisten früheren Untersuchungen die Regeneration in 24 - stündigen Abständen beobachtet wurde (u. a. 28,38,39,40,46), waren in diesem Versuchsaufbau die Intervalle in denen die DNS - Syntheserate bestimmt wurde, kleiner. Man erkennt, daß der erste Markierungsgipfel der Tubulusepithelien 40 Stunden nach der Nephrektomie auftritt. Dieses, im Vergleich mit den Arbeiten von Hübner (38, 39, 40) acht Stunden früher auftretende Markierungsmaximum kann durch unterschiedliche Operationszeiten bedingt sein. Williams (110) beschreibt ein Maximum der Zellteilungen nach 40 Stunden, wenn

die kontralaterale Nephrektomie zwischen 14^{00} und 16^{00} durchgeführt worden war. Dies entspricht dem eigenen Versuchsaufbau. Wird zwischen 8^{00} und 9^{00} operiert, dann soll der Gipfel nach Williams (110) schon nach 36 Stunden auftreten. Dieser frühe Gipfel wird von Janicki und Lingis (44) auch beschrieben, die diese frühere Operationszeit wählten. Im weiteren Verlauf ist die Markierungsrate der Tubulusepithelien ähnlich der nicht operierter Tiere, was auch Hübner (40) beschreibt. Nach vier Tagen und zwölf Stunden post op. - um 4^{00} morgens - sind die Markierungen im gewundenen und geraden Hauptstück aber wieder deutlich erhöht. Dies liesse sich durch tageszeitliche Schwankungen oder durch einen differenzierteren Wachstumsrhythmus erklären. Pilgrim et al. (76) sowie Williams (110) beschreiben höhere Mitoseraten in Tubulusepithelien unbehandelter Ratten zwischen 13^{00} und 21^{00} als zu allen anderen Tageszeiten, allerdings mit einer großen Variabilität und starken Beeinflußbarkeit. Die beobachtete erhöhte DNS - Syntheserate nach vier Tagen zwölf Stunden könnte auf diese diurnale Schwankung zurückgeführt werden, obwohl eine so starke Abweichung im Tagesrhythmus von zwölf Stunden gegenüber den Beobachtungen von Williams (110) recht unwahrscheinlich ist. Wahrscheinlicher ist, daß der von Hübner (40) beschriebene und wiederholt bestätigte Wachstumsrhythmus der regenerierenden Niere differenzierter abläuft. Man übersieht die Schwankungen der DNS - Synthese unweigerlich, wenn nur in 24 - stündigen Abständen Untersuchungen durchgeführt werden, da die Zeit zwischen DNS - Synthesemaximum und normaler DNS - Synthese sehr kurz sein

kann. Zwischen der 48. und 54. Stunde nach der Operation, als innerhalb von sechs Stunden, konnte ein sehr starker Abfall der Markierungsraten beobachtet werden (siehe Abb. 6). Auch Hübner (40) und Williams (109) diskutieren diese durch die hohe Synchronisationsrate von Epithelien entstehenden schmalbasigen Wachstumsgipfel, die der Beobachtung leicht entgehen können, wenn man die Untersuchungszwischenräume ungünstig wählt. Auf Grund der beobachteten Ergebnisse (siehe Abb. 6 und Abb. 7) ist eine Modulation in dem beschriebenen siebentägigen Grundrhythmus wachsender Nieren als wahrscheinlich anzusehen.

Da durch die Metabolisierung von Hydroxyharnstoff Harnstoff entsteht (2,14), wurde der Kontrollgruppe Harnstoff in gleicher Dosierung (1 g/kg KG) und zu den gleichen Zeitpunkten (16,24,32,40 Stunden post op.) injiziert wie den anderen Tieren der Hydroxyharnstoff. Durch diese zusätzliche Belastung der Niere mit einer ausscheidungspflichtigen Substanz wäre eine Veränderung der Regenerationsantwort denkbar gewesen. Eine erhöhte Zahl funktionstragender Zellen und damit eine verminderte Menge an Zellen, die für die Zellteilung zur Verfügung stehen, hätte den in der Literatur beschriebenen Ablauf der DNS - Synthesegipfel quantitativ oder vom Zeitmuster verändern können. Beides trat jedoch nicht ein, die Antwort der Tubulusepithelien auf die Uninephrektomie nach der Behandlung mit Harnstoff ist gleich der Antwort von Ratten, die Kochsalz oder gar keine Injektionen erhielten (40).

Um der Lösung der Frage nach der Steuerung der kompensatorischen Nierenhypertrophie näher zu kommen, scheint es von Bedeutung zu sein zu erfahren, wie die Niere auf eine temporäre Mitoseinhibition und damit einen erhöhten Synchronisationsgrad der proliferierenden Zellen reagiert. Je nach der Antwort könnten Rückschlüsse auf die Art der Steuerung bzw. den Reiz, der die Regeneration initiiert, getroffen werden. Diskutiert werden in dieser Frage die Arbeitshypertrophie (13, 40, 67), die Modulation durch Hormone (41, 51, 85, 87, 102), ein niereneigenes Inhibitorsystem (4, 17, 19, 61, 97, 110) und in letzter Zeit vor allem ein renotroper Faktor (18, 20, 34, 54, 55, 56, 57, 78, 79, 93, 94, 108, 112).

Um die Zellen zu synchronisieren wurde Hydroxyharnstoff in der ersten Versuchsreihe 16 Stunden nach der Uninephrektomie zum erstenmal appliziert. Die Tiere sollten Gelegenheit haben, sich vom Operationsstreß zu erholen. Außerdem setzt die DNS - Synthese der regenerierenden Niere frühestens 16 Stunden nach Uninephrektomie ein (44: 16 Stunden; 46: 18 Stunden; 104: 20 Stunden; 106: 24 Stunden; 110: 24 Stunden) und die Tiere sollten nicht unnötig lange den schädigenden HU - Einflüssen ausgesetzt sein. Da Janicki und Lingis (44) mit der Dosierung 1 g/kg Körpergewicht eine HU - Wirkdauer von acht Stunden angeben, erfolgten die weiteren Injektionen 24, 32 und 40 Stunden nach der Nephrektomie. Da außerdem nach Janicki und Lingis (44) zwei Stunden, nach Rabes (81) drei bis sieben Stunden, in Abhängigkeit von der Blockdauer, bis zum Wiedereinsetzen der DNS -

Synthese vergehen sollen, schien ein solches Vorgehen die vollständige Blockierung der Mitosen für zumindest jeweils acht Stunden zu gewährleisten. Mit einer solchen Versuchsanordnung wäre eine Zellteilungshemmung bis zur 48. Stunde zu erwarten gewesen. Betrachtet man aber die ^{3}H - Thymidinmarkierungen der Tubulusepithelien der Niere, so erkennt man zwar im gewundenen Hauptstück nach 24 Stunden deutlich verminderte Markierungen, aber nach 40 Stunden und 48 Stunden liegen die radioaktiv markierten Epithelien weit über den Kontrolltieren, die Harnstoff erhielten. Im geraden Hauptstück ist der 40 Stundenwert deutlich gegenüber den Kontrollen erhöht. Damit ist die Blockierung der Mitosen in der eigenen Versuchsanordnung nicht so erfolgt, wie man es aus den Literaturangaben hätte erwarten können. Ein jeweils acht Stunden dauernder Zellteilungsstop hätte den ersten Gipfel frühestens nach 48 Stunden auftreten lassen. Da dies nicht erfolgte, muß die Wirkungszeit der applizierten Dosis kürzer als acht Stunden sein. Die hohen Zellteilungsraten 40 und 48 Stunden post op. deuten allerdings auf eine höhere Synchronisation der Tubulusepithelien hin als bei Uninephrektomie allein. Der Eintritt in die S - Phase des Zellzyklus erfolgt offenbar sofort nach Wirkungsbeendigung des inhibierenden Hydroxyharnstoff. Denkbar wäre ja auch eine normale regelhafte Antwort der regenerierenden Epithelien nach der Mitosehemmung, die lediglich um die Zeit der Zellteilungshemmung versetzt abläuft. Der Markierungsgipfel würde dann nicht nach 40 Stunden, sondern eben um eine gewisse Zeit versetzt in gleicher Höhe auftreten. Die Zeitversetzung

hätte der HU - Blockdauer entsprechen, also unter acht Stunden liegen müssen. Zur Verdeutlichung: nimmt man bei einer ungehemmten Nierenregeneration ein Maximum der DNS - Synthese nach 40 Stunden an und hemmt nun die DNS - Synthese ab der 32. Stunde für acht Stunden, dann könnte der zu erwartende Markierungsgipfel entweder direkt nach Blockende, also in der 40. oder 41. Stunde auftreten, oder aber die Antwort wird um die Hemmzeit versetzt auftreten, also nach der 48. Stunde. Da die Markierungsrate direkt nach Blockende schon sehr hoch ist, traten die Zellen sofort nach Blockende in die DNS - Synthesephase ein. Gleiches wurde von Hodgson und Blackett (37) bei in vitro Versuchen beobachtet. Regulierend könnte dabei ein Signal gewirkt haben, das die Zellen zu höherer Synchronisation anregt. Dafür spricht, daß zu dem Zeitpunkt, an dem physiologischerweise die höchste Synchronisation nach Nephrektomie auftritt, d.h. die meisten Zellen sich gleichzeitig teilen, auch die zusätzlich mit HU synchronisierten Zellen ein Maximum aufweisen. Die auf den einwirkenden Reiz ausbleibende Zellteilung könnte diesen Reiz verstärkt haben mit dem Ergebnis der höheren Rate sich teilender Zellen. Andererseits kann diese erhöhte Markierungszahl auch allein durch den Anstau von Zellen bedingt sein, die an der Teilung gehindert wurden. Hat die HU - Wirkung aufgehört, teilen sich alle Zellen auf einmal. Durch den Versuchsaufbau können die beiden Möglichkeiten nicht differenziert werden.

Wie stark HU in den regelhaften Ablauf eingreift, zeigen die folgenden Markierungsindices. Der Zeitraum später als 48 Stun-

den nach Uninephrektomie ist bisher bei HU behandelten Tieren noch nie untersucht worden. Janicki und Lingis (43,44) beendeten ihre Untersuchungen nach 48 Stunden. Auch Rabes et al. (81) die die Synchronisation von Zellen mit HU nach Teilhepatektomie untersuchten, geben keine Ergebnisse später als nach 48 Stunden an. Die hier durchgeführten Untersuchungen bis sieben Tage nach Nephrektomie deuten darauf hin, daß die biologische Antwort in dem beschriebenen Rhythmus nur ablaufen kann, wenn die physiologische Steuerung der Regeneration regelhaft abläuft. Die durch HU bewirkte Mitoseinhibition mit anschließend verstärkter Zellteilung zeigt im weiteren Verlauf nur noch regellose Schwankungen der DNS - Synthese. Die Markierungsgipfel wie bei den Kontrolltieren sind verschwunden, die Inkorporationsraten von ^{3}H - Thymidin liegen im Streubereich nicht operierter Tiere. Es genügt also für einen rhythmischen Wachstumsablauf nicht, daß sich eine bestimmte, festgelegte Anzahl von Zellen teilt. Nimmt man an, daß durch ein Steuerungssystem, welches in der Niere selbst lokalisiert (19) oder aber der Niere übergeordnet sein könnte (39), die Gesamtzahl der Zellen, die sich während der kompensatorischen Nierenhypertrophie teilen müssen, festgelegt ist, dann könnte man folgenden Schluß ziehen: durch die HU - Einwirkung wird die während des regelrechten Wachstums nach Uninephrektomie erreichte Zahl geteilter Zellen kleiner. Die HU behandelten Tiere könnten, um die erforderliche Menge geteilter Zellen zu erreichen, die fehlenden Epithelien durch eine erhöhte Proliferationsrate ersetzen. Damit hätten sich in beiden Gruppen gleich viele Zelle

geteilt, in der Harnstoffgruppe durch kontinuierliches Wachstum, in der HU - Gruppe durch gesteigerte Mitoseraten. Im Anschluß an das Blockende dürften sich dann im weiteren Verlauf des kompensatorischen Wachstums keine Markierungsunterschiede mehr ergeben, weil in beiden Gruppen jetzt die absolute Zellzahl gleich ist. Die eigene Untersuchung weist aber darauf hin, daß für den regelhaften Ablauf der Regeneration nicht die absolute Zahl geteilter Zellen auszureichen scheint, sondern daß ein zeitlich genau gesteuerter Ablauf von DNS - Synthese, Mitose und Ruhephase erforderlich ist. Der Mitoseinhibitor Hydroxyharnstoff führt nur zu einer partiellen Synchronisation der Zellen ausschließlich in der Frühphase der Regeneration, durch seine Einwirkung wird jedoch der sonst im weiteren Verlauf zu beobachtende rhythmische Regenerationsablauf zerstört.

Nach Betrachtung der durch HU im Antwortmuster geänderten Nierenhypertrophie soll auf das Problem des Hypertrophie/Hyperplasieanteils an der Nierenregeneration eingegangen werden. Hydroxyharnstoff hemmt spezifisch die DNS - Synthese und beeinflußt die Protein- und RNS - Synthese nicht (49). Diese Eigenschaft ermöglicht somit eine Trennung von Hyperplasie, d. h. Wachstum durch DNS - Synthese und anschließender Zellteilung, von der Hypertrophie, d.h. Wachstum der Zellen ohne Zellteilung durch RNS - und Proteinsynthese. Einige Autoren haben nach kontralateraler Nephrektomie RNS/DNS und Protein/DNS Verhältnisse bestimmt und auf Grund ihrer Ergebnisse geschlossen (32,46),

daß der Anteil der Hyperplasie nur ein Viertel der Trockengewichtszunahme ausmacht. Hübner (40) konnte dagegen zeigen, daß die Zellzahl pro Gramm Nierengewebe auch in der regenerierenden Niere konstant bleibt, der wesentliche Mechanismus also die Hyperplasie ist. In der vorliegenden Arbeit konnte die Hypertrophie nicht von der Hyperplasie abgetrennt werden, da nur eine partielle, temporäre Synchronisation der Tubulusepithelien erzielt werden konnte. Um den alleinigen Anteil der Protein- und RNS - Synthese am Gewichtszuwachs zu ermitteln, hätte zumindestens vorübergehend gar keine DNS - Synthes stattfinden dürfen. Wie schon oben gezeigt, wirkt Hydroxyharnstoff an der Niere aber kürzer als allgemein beschrieben, so daß Zellteilungen stattfinden konnten. Welchen Anteil diese an der zur Kontrollgruppe qualitativ gleichen Gewichtszunahme haben, bzw. welcher Teil durch alleinige RNS - und Proteinsynthese beigetragen wird, ist nun nicht mehr zu unterscheiden.

Wenn man die Nierenregeneration nach kontralateraler Nephrektomie betrachtet, so stellt sich unweigerlich die Frage, ob der Verlust einer Niere nicht zu einer, wenn vielleicht auch nur vorübergehenden, Niereninsuffizienz führt, zumal wenn die Tubulusepithelien an der Zellteilung gehindert werden.

Die Mehrbelastung, die nach Uninephrektomie auftritt, muß von der verbleibenden Niere aufgefangen werden. Legt man auch nur eine physiologische 2/3 Auslastung jeder Einzelniere zugrunde, so ist doch eine deutliche Überlastung der Restniere gegeben.

Aus diesem Grund tritt der beschriebene Regenerationsverlauf als Kompensationsmechanismus ein. Phillips et al. (75) beobachtete dabei keine Zunahme der Glomerulumgröße, Hübner (40) konnte dagegen auch Mitosen in den Glomerula hypertrophierender Nieren nachweisen. Shea et al. (95) beschreiben nach elektronenmikroskopischen, stereologischen Studien ebenso eine glomeruläre Hypertrophie, die jedoch nicht zur funktionellen Adaptation beitragen soll. Die Zahl der Glomerula und Nephrone wird allerdings bei erwachsenen Tieren nicht geändert, bei Tieren vor dem 45. Lebenstag dagegen kann die Zahl der Glomerula und Nephrone durchaus noch zunehmen (6,42). Die Anpassung erfolgt also bei älteren Tieren ausschließlich durch die Teilung und durch das Wachstum der schon vorhandenen Zellen in den Tubuli und Glomerula. Unmittelbar nach Nephrektomie sind diese Vorgänge allerdings noch nicht abgelaufen, so daß die Mehrarbeit der verbleibenden Niere durch zelluläre Adaptationsmechanismen erfolgen muß. Hier beschreiben einige Autoren (21, 22,35,66,77,92) eine Zunahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) in den ersten 24 Stunden nach der Uninephrektomie. Diezi (22) sieht die Zunahme der GFR in den Einzelnephronen bereits ab der 15. Stunde. Sie ändert sich ab dem fünften postoperativen Tag nicht mehr und liegt ungefähr 30 - 40 % über dem Wert der GFR der Einzelniere vor Uninephrektomie (18,77). Durch die Steigerung der Na^+ - Reabsorption im distalen Tubulus (22,77) sowie der Zunahme der K^+ - Sekretion im distalen Tubulus (22, 66) wird das Ionenmilieu im Körper konstant gehalten. Diese Anpassungsvorgänge und die erhöhte funktionelle Belastung geben

einige Autoren als Stimuli für die Hypertrophie an (66,92). Andere (47,48,98) bestreiten dagegen die Steuerung der kompensatorischen Hypertrophie durch die erhöhte Arbeit, Janicki (45 schließt nur die Säure - Basen Regulation als bestimmenden Parameter für die renale Hyperplasie aus. Die funktionelle Anpassung der verbleibenden Einzelniere wird intensiv erforscht und viele Fragen sind noch ungeklärt. Nach neueren Untersuchungen scheinen die funktionelle Anpassung und die Massenzunahme der Einzelniere zwei verschiedene Prozesse zu sein, die eventuell auch über verschiedene Steuerungssysteme reguliert werden (Literaturübersicht bei 70). Bei diesen Überlegungen ist aber zu bedenken, daß es bei der Niere nicht möglich ist, die Arbeitsbelastung nach Nephrektomie durch harnpflichtige Substanzen von der Durchblutung der Niere abzutrennen. Über das Blut werden die auszuscheidenden Stoffe transportiert, aber gleichzeitig könnte das Blut auch renotrope Faktoren (Substanzen mit hormonähnlicher Wirkung) mit zur Niere transportieren, die das Wachstum anregen. Es ist nun schwierig, die Effekte an der Niere auf die ursächlichen Stimuli zu beziehen, da ja beide eingewirkt haben können. So konnte auch bei der eigenen Arbeit diese Trennung nicht vorgenommen werden. Es wurde vielmehr untersucht, ob und wie ein Hemmstoff der DNS - Synthese die funktionelle Anpassung der Niere nach unilateraler Nephrektomie beeinflußt. Als Parameter für die Nierenfunktion wurden die Serumspiegel von Kreatinin und Harnstoff bestimmt.

Kreatinin ist ein Abbauprodukt des Muskelstoffwechsels, seine Konzentration im Plasma ist ein Indikator der Nierenfunktion. Kreatinin wird durch glomeruläre Filtration allein über die Niere ausgeschieden. Da seine Serumkonzentration in direkter Korrelation zur Abnahme des Glomerulumfiltrats steht, läßt sich aus der Serumkonzentration die glomeruläre Funktion abschätzen. Allerdings werden Störungen erst ab einer Einschränkung der glomerulären Filtration von mehr als 50 % erfaßt. Bei einer Reduktion der Muskelmasse wird Kreatinin vermindert gebildet und daher kann eine stärkere Funktionseinschränkung mit normalen Serumwerten einhergehen. Erhöhungen entstehen bei akuten und chronischen Nierenerkrankungen, Störungen des Mineral- und Wasserhaushaltes, bei Dursten, da durch die Hypovolämie die Niere vermindert durchblutet wird und damit auch die GFR eingeschränkt wird, sowie bei akutem Muskelzerfall. Die Höhe des Serumwertes hängt außerdem ab vom Alter, Geschlecht und Körpergewicht. Hieraus erklären sich die Schwankungen der Normalwerte in der Literatur. Die Unterschiede von Tag zu Tag und diurnal sind dagegen bei normaler körperlicher Betätigung nicht größer als 10 % (105). Die Serumkreatininkonzentrationen, besonders die der HU - Gruppe, müssen vorsichtig interpretiert werden, da man den Einfluß von u.a. Dursten, Muskelzerfall, Abnahme der Muskelmasse (durch die HU - Wirkung) im Einzelnen nicht abschätzen kann, jeder Faktor aber Abweichungen der Kreatininmenge zur einen oder zur anderen Seite zur Folge hat. Unter Berücksichtigung dieser Überlegung geben die Serumkreatininkonzentrationen aller untersuchten Tiere keinen Anhalt

für eine Niereninsuffizienz. Lediglich 24 Stunden nach Nephrektomie sieht man in beiden Gruppen etwas höhere Werte, die sich jedoch noch im oberen Normbereich nicht operierter Tiere befinden (Abb. 11). Sechs Tage post op. sind die Serumkreatininwerte der mit HU behandelten Tiere gleichfalls gering erhöht, ohne daß daraus eine eindeutige Nierenunterfunktion ablesbar ist.

Der andere Parameter zur Abschätzung einer eingeschränkten Nierenfunktion ist der Serumharnstoffspiegel. Harnstoff ist ein Endprodukt des Eiweiß- und Aminosäurestoffwechsels. Er entsteht durch die Umwandlung des bei der Desaminierung von Aminosäuren anfallenden Ammoniaks in den Mitochondrien der Leberzellen. 40 - 60 Prozent der glomerulär filtrierten Menge diffundieren im proximalen Tubulus ins Blut zurück. Der Harnstoffspiegel im Serum ist damit abhängig von der Größe des Glomerulumfiltrats und der Harnstoffrückdiffussion. Letztere kann von 40 % bei Diurese auf 70 % bei Antidiurese steigen. Daneben beeinflußt auch die Eiweißzufuhr diesen Wert in der Art, daß sich der Serumharnstoffspiegel bei eiweißreicher Ernährung erhöht. Der Normbereich ist groß und erst bei einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate um 75 % wird der obere Serumnormwert überschritten. Dann korreliert der Serumharnstoffwert besser mit dem Glomerulumfiltrat. Weiterhin wird der Serumharnstoffspiegel durch extrarenale Faktoren beeinflußt. Während chronisches Nierenversagen mit Polyurie und Leberinsuffizienz den Wert weniger als erwartet erhöhen, findet man bei Nieren-

versagen mit Oligurie, Herzinsuffizienz, exzessiver Eiweißzufuhr, Magen - Darmblutungen, Dursten sowie Hypovolämie mit Eiweißmangelsyndrom deutlich erhöhte Serumharnstoffspiegel (105).

Obwohl das Serumkreatinin keine Nierenfunktionsstörung erkennen ließ, scheint doch der Verlauf der Serumharnstoffspiegel darauf hinzuweisen, daß die hypertrophierende Niere eine völlige Anpassung an die funktionelle Mehrbelastung nicht zu leisten vermag. Die Serumkonzentrationen des Harnstoff liegen während der gesamten Untersuchungszeit in beiden Gruppen über denen der nichtoperierten Kontrolltiere. Diese Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungen von anderen Autoren (21, 29,92). Auch bei diesen Untersuchungen steigt der Serumharnstoffwert nach unilateraler Nephrektomie an, jedoch nicht auf das Doppelte des Ausgangswerts. Diese Reaktion wäre ja nach einer einseitigen Nierenexstirpation, welche gleichbedeutend mit einer akuten Einschränkung der GFR um 50 % ist, zu erwarten. Da aber nicht die doppelte Menge Harnstoff im Serum gemessen wird, muß die Harnstoffexkretionsleistung der Niere ansteigen. Diezi (21) konnte nachweisen, daß die Harnstoffclearance trotz dieser erhöhten Ausscheidung noch geringer ist als die Inulinclearance. Nach Diezi (21) liegen die Werte 24 Stunden nach Nephrektomie ungefähr 32 % über den Ausgangswerten und steigen von 37 mg % als Ausgangswert auf 49 mg % nach 24 Stunden an. In der eigenen Untersuchung stieg der Serumharnstoffwert von 34 mg % auf 51 mg % (siehe Abb. 12). Auch mit den Untersuchungen von Sachtjen und Rabinowitz (92) stimmen

die eigenen Ergebnisse überein. Die Autoren haben präoperativ 32 mg % Harnstoff im Serum gemessen und fünf Tage nach Nephrektomie 48 mg %. Die eigenen Werte liegen in der mit Harnstoff behandelten Gruppe vier Tage zwölf Stunden postoperativ bei 52 mg %, nach fünf Tagen bei 42 mg %; die Tiere, die HU erhielten hatten vier Tage zwölf Stunden postoperativ 48 mg %, nach fünf Tagen 45 mg % Harnstoff im Serum (siehe Abb. 12). Greenspan und Baron (29) beschreiben eine 33 % ige Erhöhung der Harnstoffspiegel im Vergleich zu scheinoperierten Tieren.

Die Unterschiede der Serumwerte von Kreatinin und Harnstoff könnten durch drei verschiedene Mechanismen bedingt sein. Erstens ist die renale Clearanceerhöhung des Harnstoff geringe als die Kreatininclearanceerhöhung (21). Zweitens wird das Kreatinin nur glomerulär filtriert und kann bei Niereninsuffizienz sogar im distalen Tubulus sezerniert werden, während Harnstoff zwar auch glomerulär filtriert, aber auch im proximalen Tubulus reabsorbiert wird (105). Drittens stellten Sachtjen und Rabinowitz (92) eine erhöhte Fähigkeit der uninephrektomierten Ratte fest, den Urin zu konzentrieren. Dabei sollen die Gesamtnierenmasse und der Serumharnstoffspiegel eine Rolle spielen. Eine erhöhte Reabsorption von Harnstoff im Rahmen der Urinkonzentrierung durch Antidiurese ist daher als weiterer Mechanismus zu diskutieren, der dazu beiträgt, den Serumharnstoffwert zu erhöhen. Da neben einem erhöhten Kreatininspiegel (Abb. 11) in der mit HU behandelten Gruppe am sechsten posoperativen Tag auch ein erhöhter Serumharnstoffwert gemes-

sen wurde (Abb. 12), könnte speziell in dieser Gruppe eine Einschränkung der Nierenfunktion vorhanden sein. Sonst aber zeigen sich auch im Verlauf der Serumharnstoffspiegel keine eindeutigen Unterschiede zwischen den mit Harnstoff und den mit HU behandelten Tieren.

Damit erscheint die Anpassung des glomerulären und tubulären Apparats der Niere an einen erhöhten funktionellen Reiz, wie er nach unilateraler Nephrektomie auftritt, unabhängig von der Gabe eines Mitosehemmstoffs. Die zeitweilige Inhibition der DNS - Synthese ändert die zelluläre Funktion der Tubulusepithelien nicht im Vergleich zu unbehandelten, uninephrektomierten Tieren. Die verbleibende Niere ist trotz der erhöhten Belastung mit harnpflichtigen Substanzen in der Lage, deren Eliminierung aufrecht zu erhalten, wobei es in der ersten Zeit nach Nephrektomie keine Rolle zu spielen scheint, ob eine Mitoseinhibition durchgeführt wird oder nicht. Lediglich die Harnstoffwerte sind nach der Uninephrektomie erhöht und könnten einen Stimulus für das kompensatorische Wachstum selbst darstellen. Dafür spricht die von Mackay et al. (58) und Halliburton und Thomson (32) beschriebene Tatsache, daß eine hohe Proteinaufnahme, die selbstverständlich mit hohen Harnstoffspiegeln einhergeht, das Ausmaß der kompensatorischen Hypertrophie nach unilateraler Nephrektomie vergrößern kann und umgekehrt hungernde Ratten geringere Proliferationsraten ihrer Tubulusepithelien zeigen (84,91,110). Auch bei der funktionellen Anpassung selbst scheinen verschiedene Reaktions-

mechanismen der Niere eine Rolle zu spielen. Während in dem eigenen Versuch die Mitoseinhibition die funktionelle Anpassung nicht verhinderte und nur der Harnstoffspiegel, wie in der Kontrollgruppe, geringfügig erhöht war, konnten andere Autoren (31,63,66) durch verschiedene Pharmaka eine Änderung in der funktionellen Adaptation beobachten. So konnten Northrup und Malvin (31) durch Inhibition der Proteinsynthese verhinder daß die glomeruläre Filtrationsrate anstieg, während die Hype trophie nicht beeinflußt wurde. Es scheinen also die Anpassung der Nierenfunktion (GFR - Anstieg, Kreatininelimination etc.) sowie die Massenzunahme teils mehr von der Protein-, teils meh von der DNS - Synthese abhängig zu sein. Die alleinige Mitoseinhibition bewirkte in der vorliegenden Untersuchung keine Änderung der Nierenfunktion im Vergleich zu den Kontrollen, die den Zellzyklus regelrecht und ungehindert durchlaufen konn

Im Zusammenhang mit der Steuerung der Nierenregeneration nach kontralateraler Nephrektomie stellt sich die Frage, ob dies eine individuelle Organantwort ist oder ob auch andere parenchymatöse Organe Veränderungen zeigen.

Zwar liegen über Nieren- und Leberregeneration viele Untersuchungsergebnisse vor, doch die wenigsten Arbeiten betrachten die Reaktion des anderen reversibel postmitotischen Organs, wenn das eine, d.h. Leber oder Niere, durch Operation, Ischämi oder sonstige Stimuli zur Hypertrophie angeregt worden ist. Lytton (56) beschreibt eine Gewebsspezifität des regenerato-

rischen Reizes, da er nach Teilhepatektomie keine Mitosezunahme in der Niere beobachten konnte, gleiche Ergebnisse berichten andere Autoren (20,25,71,112). Vichi und Earle (108) weisen nur auf die Speziesspezifität dieses Reizes hin, da Serum uninephrektomierter Hunde Rattennieren nicht zur Regeneration anregte, während die Zunahme der Mitosen durch das Serum uninephrektomierter Ratten erreicht werden konnte. Wrba (112) konnte diese Speziesspezifität nicht beobachten. Preuss (79) fand in vitro eine Stimulation der DNS - Synthese der Leber durch das Serum uninephrektomierter Ratten, allerdings nur dann, wenn zusätzlich Nierengewebe noch wachsender Ratten vorhanden war. Hammond et al. (33) beschreiben Moleküle, die sowohl im Herz als auch in der Niere eine Hypertrophie erzeugen. Sie sollen in ihrer chemischen Struktur ähnlich aufgebaut sein. Diese Autoren nehmen an, daß die Moleküle in den Zellen des hypertrophierenden Organs produziert werden und dieses nie verlassen, da sie das Herz bzw. die Niere mit Extrakten aus hypertrophierenden Herz- bzw. Nierengeweben wechselweise stimulierten. Neuere Untersuchungen (29) weisen zumindest eine Beeinflussung der Funktion von Enzymsystemen der Leber im Anschluß an die Uninephrektomie nach. Unter Kenntnis dieser Ergebnisse ist natürlich wissenswert, ob die alleinige Uninephrektomie nicht nur bei der verbleibenden Niere, sondern auch der Leber Änderungen im DNS - Synthesemuster hervorruft bzw. ob und wie ein Mitosehemmstoff eine etwaige Reaktion beeinflußt.

In den eigenen Untersuchungen fällt hier ein unterschiedliches Verhalten verschiedener Zellarten auf. Während in der Niere die Tubulusepithelien des proximalen und distalen Tubulus sich nur quantitativ in ihrem DNS - Synthesemuster unterschieden, die qualitative, d.h. zeitliche Antwort auf den regeneratorischen Reiz dagegen gleich bleibt, unterscheiden sich Hepatocyten und Sternzellen in ihrer Reaktion deutlich. Die Hepatocyten der mit Harnstoff behandelten Tiere weisen bereits 24 Stunden nach der Operation eine gegenüber den 0 - Kontrollen (unbehandelte Tiere) um mehr als das Doppelte gesteigerte DNS - Syntheserate auf. Auch nach vier Tagen zwölf Stunden, wo bei den Nierenepithelien erneut hohe Markierungswerte erreicht wurden, ist die ^{3}H - Thymidininkorporation der Hepatocyten doppelt so hoch wie die 0 - Kontrolle. Auch die Mitosen zeigen, besonders nach vier Tagen zwölf Stunden, die erhöhte Zellteilungsrate der Hepatocyten an. Diese Ergebnisse sprechen für eine geringe Mitreaktion der Leber bei der regeneratorischen Nierenhypertrophie. Das Ausmaß der Zellteilungen liegt deutlich unter dem der Leberhypertrophie nach 2/3 Teilhepatektomie (30). Das zeitliche Muster der DNS - Synthese der Hepatocyten entspricht nicht ganz dem der Nierenepithelien, der erste Gipfel liegt 16 Stunden vor dem Maximum der Markierungen der Nier Die Sternzellen zeigen 24 Stunden nach der Operation im Gegensatz zu den Hepatocyten noch keine Reaktion. Nach 40 Stunden allerdings sind die Markierungen viermal, nach 48 Stunden mehr als viermal so hoch wie die der unbehandelten Kontrollen. Sie bleiben bis zur 70. Stunde deutlich erhöht und haben nach vier

Tagen nochmals einen gleich hohen Gipfel wie zur 70. Stunde. Dieses Antwortmuster ähnelt dem der Tubulusepithelien mit den Markierungsspitzen nach 40 Stunden. Allerdings sind die Werte der ^{3}H - Thymidininkorporation bei den Sternzellen länger erhöht,und auch das deutliche Maximum nach vier Tagen zwölf Stunden ist zwölf Stunden vorverlegt. Eine ganz ausgeprägte Gewebsspezifität eines regeneratorischen Stimulus im Sinne der genannten Autoren (20,25,56) wird durch diese Ergebnisse nicht bestätigt. Durch den operativen Eingriff, die Nephrektomie und die sich anschließende Nierenhypertrophie wird die normale Mitoseaktivität der Hepatocyten und Sternzellen verändert. Es kommt zu einer geringen Stimulierung der DNS - Synthese in Hepatocyten und Kupfferschen Sternzellen. Inwieweit die Operation allein oder andere Mechanismen eine Rolle gespielt haben, vermag nicht unterschieden zu werden.

Veränderte Hormonspiegel, zirkulierende "Hypertrophie" - Moleküle oder renotrope Faktoren, die zwar hauptsächlich, aber nicht ausschließlich auf die Niere wirken, wären mögliche Ursachen für die Begleitreaktion der Leber. In diesem Zusammenhang ist die Beobachtung von Schneider (Dissertation Frankfurt/M. 1981 aus dem Senckenbergischen Zentrum der Pathologie der J.W. Goethe Universität) interessant, der nach bilateraler Adrenalektomie erhöhte Mitoseaktivität nicht nur in Leber und Niere sondern auch in zahlreichen anderen Organen beobachtete. Dies spricht für eine Modulation der Zellteilungsaktivität der Einzelorgane durch bestimmte Stoffe, z.B. Hor-

mone, wobei natürlich umgekehrt veränderte Mitoseraten, z.B. durch einen regeneratorischen Reiz, die Menge dieses Stoffes verändern und damit auch alle anderen über diesen Mechanismus kontrollierten Organe an der regeneratorischen Antwort beteiligen könnten. Denkbar wäre auch nur eine teilweise Gewebsspezifität eines "renotropen" Faktors oder eines Inhibitors, so daß eine Änderung des Spiegels dieses Stoffes auch die Leber mitreagieren ließe. Nicht zu erklären ist damit aber die unterschiedliche Reaktion verschiedener Zelltypen, da dies auf einen direkt die Mitosen anregenden Stoff relativ gleichartig, zumindest aber gleichzeitig antworten müßten. Es kommt nach der Nephrektomie aber auf jeden Fall zu einer Umstimmung des Gesamtorganismus, so daß neben dem typischen Regenerationsverhalten der Niere auch in anderen Organen, zumindest der Leber, Veränderungen im DNS - Synthesemuster festgestellt werden können.

An der Niere wurde nach kontralateraler Nephrektomie durch HU - Gabe das physiologische Antwortmuster der kompensatorischen Nierenhypertrophie aufgehoben. Sowohl in der frühen Phase bis zur 48. Stunde als auch in dem weiteren Verlauf veränderte der Mitoseinhibitor deutlich die DNS - Syntheseraten der Epithelien. Wie eben gezeigt wurde, beteiligt sich auch die Leber an der biologischen Antwort auf den Regenerationsreiz. Es soll jetzt untersucht werden, wie die Mitoseinhibition das Antwortmuster der Leber beeinflußt.

Rabes et al. (80,81) versuchten, die Leberzellen durch Hydroxyharnstoffdauerinfusion nach 2/3 Teilhepatektomie zu synchronisieren. Der Mitoseblockbeginn und die Blockierungsdauer entsprachen den eigenen Versuchsbedingungen. Rabes et al. (80) geben an, eine um den Faktor 3,5 gesteigerte spezifische DNS - Aktivität im Vergleich zur normal regenerierenden Rattenleber gefunden zu haben. Im eigenen Versuch wurde die Leber ebenfalls von einem Mitosen einleitenden Stimulus getroffen und auch dem Einfluß des Hydroxyharnstoff ausgesetzt. Die teilweise Synchronisation der Hepatocyten zeigt sich in einer in der Frühphase deutlich gegenüber den Harnstofftieren erhöhten DNS - Syntheserate und Mitosenzahl, die 24, 40 und 48 Stunden nach der Uninephrektomie auftreten (Abb. 8 und Abb. 9). Vierzehn Stunden später, 62 Stunden post op., ist die DNS - Syntheserate nochmals erhöht. HU führt an der Leber also zu einer deutlichen Synchronisation der Hepatocyten. Dieser Befund entspricht den von Rabes et al. (80,81) mitgeteilten Beobachtungen.

Die Sternzellen zeigen ein anderes Reaktionsmuster als die Hepatocyten. In der Frühphase ist ihre DNS - Synthese regelloser und die Synchronisation ist bei weitem nicht so ausgeprägt wie bei den Leberzellen. Teilweise (48 und 54 Stunden nach der Operation) liegen die ^{3}H - Thymidininkorporationsraten sogar unter denen der mit Harnstoff behandelten Tiere (Abb. 10). Mit Ausnahme des 24 - Stundenwertes sind sie aber gegenüber den 0 - Kontrollen erhöht. Diese verzögerte Reak-

tion nach HU - Blockade beobachteten auch Rabes et al. (81), die die maximale DNS - Synthese aller Nicht - Hepatocyten erst nach Ende des Zellzyklus der Leberzellen, welcher ungefähr 7,5 Stunden dauert, beschreiben. Diese gleiche Zeitspanne kann in dieser Untersuchung nicht nachvollzogen werden, allein die verzögerte Reaktion der nichtparenchymatösen Sternzellen ist sichtbar.

Wie bei der Niere, so zeigt sich auch bei der Leber erst im weiteren Versuchsverlauf eine Reaktion, die bei den kürzeren, nur über zwei Tage gehenden Versuchen noch nicht beschrieben werden konnte. Die Einzelwerte in den Gruppen zeigen zwar erhebliche Unterschiede, doch die Mehrzahl der Tiere läßt die folgenden Befunde erkennen. Nach sehr geringen Markierungszahlen und Mitoseraten am dritten und vierten Tag, steigern die Hepatocyten ihre DNS - Synthese nach vier Tagen zwölf Stunden auf das Fünffache gegenüber den unbehandelten Tieren. Die Markierungen steigen am fünften Tag auf das Achtfache, am sechsten Tag auf das 23 fache und am siebten Tag findet man 38 mal mehr DNS - synthetisierende Zellen als in der Leber normaler, nicht behandelter Ratten (Abb. 8). Bei den Sternzellen setzt diese enorme Synthesesteigerung erst nach fünf Tagen ein. Sie hat ihr Maximum am sechsten Tag mit 17 facher Vermehrung gegenüber den 0 - Kontrollen, am siebten Tag ist die DNS - Synthese noch um den Faktor 16 gegenüber den unbehandelten Tieren gesteigert. Man erkennt wieder die verzögerte Reaktion der Sternzellen, welche aber qualitativ gleich de

Leberzellreaktion ist. Letztere kann noch genauer differenziert werden.

Bei den Nierenepithelien wurde das Verhältnis Mitosen zu markierten Zellkernen nie größer als 1 : 7. Da die S - Phase ungefähr siebenmal länger ist als die Mitosephase, werden durch die radioaktive Markierung mit ^{3}H - Thymidin auch siebenmal mehr Zellen in der S - Phase als in der Mitosephase erfaßt. Ein Verhältnis von 1 : 7 bedeutet damit, daß jeder DNS - Synthese auch eine Zellteilung folgt. Wird das Verhältnis größer, synthetisieren mehr Zellen DNS als sich nachfolgend teilen. Genau dies beobachtet man an den Hepatocyten. Nach vier Tagen zwölf Stunden beträgt das Verhältnis markierter Hepatocyten zu Mitosen 10 : 1, nach fünf Tagen 9 : 1, nach sechs Tagen 21 : 1 und am siebten Tag 19 : 1. Dies zeigt, daß die Hepatocyten zwar verstärkt DNS bereitstellen, aber am sechsten und siebten Tag nur jede dritte Zelle, die ihre genetische Information vermehrte, sich auch teilt. Diese Polyploidisierung entspricht der Tatsache, daß in der Leber zum einen Kerne mit der drei - bis vierfachen Größe normaler Kerne auftreten können, zum anderen die Leber auf funktionelle Belastung mit amitotischer Zellteilung reagieren kann (7). Als Grund für die erhöhte, sich ständig steigernde DNS - Synthese, die mehr als 60 Stunden nach dem Ende der HU - Wirkung auftritt, wäre damit zum einen eine erhöhte funktionelle Belastung der Leber zu erwägen. Andererseits könnte HU ein Regelsystem der Leber gestört haben, wodurch nun die DNS - Synthese gesteigert wird.

Auch die Wechselwirkung mit einem die Niere und Leber steuernden System ist in Betracht zu ziehen. Die genaueren Mechanismen müssen in besonderen Versuchen näher untersucht werden, eine hinreichende Erklärung dieses Phänomens ist zur Zeit noch nicht möglich.

Zur Zeit bietet sich eventuell folgender Erklärungsversuch an: bei der Serumanalyse wurde neben Harnstoff und Kreatinin auch die Harnsäure bestimmt. Bei der Ratte ist die Harnsäure aber als Parameter für die Abschätzung der Nierenfunktion nicht geeignet. Dieses Tier scheidet als Abbauprodukt des Nukleinsäurestoffwechsels nämlich nicht, wie der Mensch, die Harnsäure aus, sondern wandelt die Harnsäure, zum größten Teil in der Leber, zu Allantoin um (8). Die Harnsäurekonzentration ist damit kein geeigneter Parameter mehr, um Aussagen über Purinstoffwechsel und Nierenfunktion machen zu können. Die Serumharnsäurespiegel der mit HU behandelten Ratten fallen am fünften, sechsten und siebten Versuchstag deutlich ab. Dies ist umso verwunderlicher, als man bei Zytostatikagabe Zelluntergänge und damit erhöhte Purinabbauprodukte erwarten würde. Zusätzlich ist der Gewichtsverlust der HU - Tiere bekannt. Nun bieten sich die folgenden zwei Erklärungen an: entweder findet bei den Tieren kein Zellumsatz und damit kein Purinstoffwechsel mehr statt, dann fielen die Serumwerte der Harnsäure niedrig aus, oder aber die Leber wandelt die normal oder eventuell gar erhöht anfallenden Nukleinsäurenabbauprodukte verstärkt in Allantoin um. Dann könnte die erhöhte DNS -

Synthese der Leber als eine funktionelle und physiologische Anpassungsreaktion angesehen werden, die auf den verstärkten Zelluntergang zurückzuführen ist.

Im Anschluß an die Fragen nach der Veränderung der kompensatorischen Nierenhypertrophie durch die Einwirkung eines Mitoseinhibitors, nach der Betrachtung der Nierenfunktion nach Uninephrektomie unter dem Finfluß eines DNS - Synthesehemmstoffs sowie der Untersuchung der Mitreaktion anderer parenchymatöser Organe und deren Beeinflußbarkeit durch Hydroxyharnstoff, soll abschließend noch die spezifische HU - Wirkung diskutiert werden.

Nach Ende der ersten Versuchsreihe konnte festgestellt werden, daß die in der Literatur (44) beschriebene HU - Wirkdauer nicht reproduziert werden konnte. Da aber die Versuchsbedingungen exakt eingehalten worden waren und damit ein grundsätzlicher methodischer Fehler wenig wahrscheinlich ist, sollte in einer zweiten Versuchsreihe der Frage nachgegangen werden, wie lange HU nun tatsächlich in der Lage ist, die DNS - Synthese zu verhindern,und ob dieser Effekt an allen untersuchten Zellarten in gleicher Weise ausgeprägt ist. Weiterhin geben verschiedene Autoren unterschiedliche Zeiten an, die verstreichen, bis die normale DNS - Syntheserate nach Beendigung des HU - Blocks wieder erreicht wird. Nach Pfeiffer und Tolmach (72) tritt die normale Syntheserate sofort wieder auf, nach Lea et al. (53) "rasch", Janicki und Lingis (44) geben

die Zeit mit zwei Stunden an, Rabes et al. (81) beobachteten eine Zeitspanne von drei bis sieben Stunden, bis die Ausgangs-DNS - Syntheserate nach Ende der HU - Wirkung wieder erreicht war, wobei dies umso länger dauerte, je länger der HU - Block vorher bestanden hatte. Es sollte deshalb zusätzlich festgestellt werden, wie lange es nach einer einmaligen HU - Dosis dauert, bis die DNS - Synthese wieder ansteigt.

Legt man die eigenen Versuchsergebnisse und die eigenen Versuchsbedingungen zugrunde (siehe auch Williams (110)), so waren bei einer Operationszeit von 14^{00} bis 16^{00} die maximalen DNS - Markierungen der Nierenepithelien 40 Stunden nach Nephrektomie zu erwarten. Deshalb wurde der einen Gruppe 36 Stunden nach kontralateraler Nephrektomie eine Einzeldosis von 1 g/kg Körpergewicht Hydroxyharnstoff injiziert, der Kontrollgruppe Harnstoff in der gleichen Dosierung. Durch die Mitoseblockade zu einer Zeit, zu der in der normal regenerierenden Rattenniere DNS - Synthesemaxima auftreten, gelingt eine deutliche Unterscheidung zwischen Tieren mit gehemmten Mitosen und den mit normalen ^{3}H - Thymidinmarkierungsraten. Auch wird eine solche Versuchsanordnung das Ende der HU - Wirkung gut anzeigen, da die an der G 1 / S Phasengrenze gehemmten Zellen zu einem Zeitpunkt den Zellzyklus durchlaufen werden, an dem physiologischerweise eine große Zahl sich teilender Zellen auftritt. Damit werden Unterschiede zwischen Hemmung und Ende der Hemmung sehr deutlich. Das Ende der HU - Wirkung wurde zwischen zwei und acht Stunden nach der Injektion erwartet und daher die

Tiere zwei, vier, fünf, sechs, sieben und acht Stunden nach der HU - Gabe untersucht. Um die Spätwirkung beurteilen zu können, wurde auch 48 Stunden nach Uninephrektomie, also 12 Stunden nach der einmaligen HU - Injektion eine Gruppe beobachtet.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, daß HU die DNS - Synthese in der regenerierenden Rattenniere deutlich herabsetzt. 40 Stunden nach der Operation ist weder ein markierter Zellkern noch eine Mitose im gewundenen Abschnitt des proximalen Tubulus zu erkennen, während die Kontrollgruppe mit 116 markierten Kernen auf 10 000 Epithelien eine ähnlich hohe DNS - Syntheserate zeigt wie im ersten Versuch (Abb. 14). Eine Stunde später erkennt man ganz diskrete Markierungen, die aber sechs Stunden nach der HU - Injektion schon die doppelte Menge markierter Zellen wie in unbehandelten, nicht nephrektomierten Tieren erreichen. Acht Stunden nach der HU - Applikation liegen die DNS - Syntheseraten über denen der mit Harnstoff behandelten Tiere. 48 Stunden nach der Uninephrektomie ist eine große Variabilität sichtbar, die Markierungswerte liegen aber noch immer über den Raten der Kontrolltiere, die Harnstoff statt des Mitoseinhibitors erhielten (Abb. 14).

Am geraden Hauptstück der regenerierenden Rattenniere ist ein gleichartiger Befund zu erheben, nur fällt die Erhöhung der DNS - Syntheserate sechs Stunden nach der HU - Gabe nicht so deutlich aus wie im gewundenen Hauptstück (Abb. 15). Dies

läßt sich aber mit der physiologisch geringeren DNS - Syntheserate dieser Epithelien während der kompensatorischen Nierenhypertrophie hinreichend erklären (40).

HU ist also gemäß dieser Untersuchung imstande, die DNS - Synthese der Tubulusepithelien der regenerierenden Niere für mindestens fünf Stunden zu hemmen. Zwischen der fünften und sechsten Stunde setzt die Zellteilung wieder ein und erreicht rasch hohe Werte. Die DNS - Synthese setzt sofort nach Ende der HU - Wirkung wieder ein und verschiebt sich nicht um die Zeitspanne, während der keine Mitosen durchlaufen werden konnten. Bei einer HU - Wirkdauer am Tubulusepithel der Niere von fünf Stunden kann es auf Grund der ersten Untersuchungsreihe (Abb. 6) nicht länger als zwei bis drei Stunden dauern, bis die DNS - Synthese wieder einsetzt, da in der achten Stunde nach Injektion des Mitosehemmstoffs bereits höchste Markierungswerte am Nierenepithel gefunden werden. Die DNS - Synthese muß also in der Zeit von der fünften bis achten Stunde eingesetzt haben. Nach den Ergebnissen des zweiten Versuchs kann der Zeitraum, der nach einmaliger Injektion bis zur Wiederaufnahme der DNS - Synthese im gewundenen Teil des proximalen Tubulus vergeht, mit einer Stunde angegeben werden (Abb. 14).

Janicki und Lingis (44) beschreiben eine HU - Wirkdauer von acht Stunden. Dieser Befund konnte in der eigenen Untersuchung nicht bestätigt werden. Sie applizierten HU in der gleichen

Dosierung und den gleichen Abständen wie es hier in der ersten Versuchsreihe geschah, also je 1 g/kg Körpergewicht nach 16, 24, 32 und 40 Stunden post op. Sie ermittelten die Menge der ^{3}H - Thymidininkorporation mit einem Szintillationszähler danach nur ein einziges Mal, nämlich nach 48 Stunden im Vergleich zu Kontrollen, die Kochsalzlösung erhielten, und sie konnten an diesem Zeitpunkt keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen feststellen. Da auch die Nierengewichte der beiden Gruppen vergleichbar waren, kamen sie zu dem Schluß, daß die Mitoseinhibition die regeneratorische Nierenhypertrophie nicht beeinflußt und damit die Hyperplasie für das kompensatorische Nierenwachstum keine wesentliche Rolle spielt. Diese Ansicht kann durch die hier durchgeführten Versuche nicht bestätigt werden. Hydroxyharnstoff vermag nach den eigenen Untersuchungen die Mitosen von Tubulusepithelien eben nicht über acht, sondern nur über fünf Stunden zu hemmen. Die DNS - Synthese setzt in den eigenen Versuchen innerhalb der nächsten Stunde wieder ein. Die auftretenden Gipfel sind dabei gegenüber den Kontrollgruppen erhöht. Diese Tatsachen weisen darauf hin, daß Zellteilungen trotz der HU - Wirkung bei dem beschriebenen Versuchsaufbau auftreten können. Die Mitosen werden nur übersehen, wenn man eine einzelne Messung nach 48 Stunden vornimmt. Da aber Zellen sich im Intervall zwischen dem Ende der Wirkung der ersten HU - Injektion und dem Anfang der Wirkung der nächsten Injektion geteilt haben, ist keine vollständige Synchronisation von Zellteilungen und auch keine Abtrennung der Hyperplasie und der Hypertrophie mehr möglich.

Die Wirkdauer von HU an der Niere war nun mit fünf Stunden bekannt. Interessant war jetzt, wie die Leber nach einer unilateralen Nephrektomie auf die einmalige HU - Injektion reagierte. Im ersten Versuch konnte gezeigt werden, daß die Leber bei der kompensatorischen Nierenhypertrophie nach Nephrektomie mitreagiert. Der Markierungsgipfel wurde schon 24 Stunden nach der Operation beobachtet. Im weiteren Verlauf lagen die DNS - Synthesewerte im Normbereich unbehandelter Tiere (Abb. 8). Dieses Verhalten wurde auch in dieser zweiten Versuchsreihe bei den mit Harnstoff behandelten Tieren beobachtet. Nach 24 Stunden wurde keine Gruppe untersucht, die Werte im weiteren Verlauf entsprechen den vorherigen Befunden (Abb. 16). Die mit HU behandelten Tiere weisen keine Proliferation von der 36. bis zur 44. Stunde post op. auf, erst nach 48 Stunden erkennt man eine leichte Zunahme der Markierungszahl. HU scheint also tatsächlich die Mitosen der Hepatocyten für acht Stunden gehemmt zu haben. Die Unterschiede zwischen der Harnstoff- und Hydroxyharnstoffgruppe ist nur nicht so gut sichtbar wie bei den Tubulusepithelien der Niere, da bei der Leber die Proliferation der Hepatocyten zu den untersuchten Zeitpunkten viel geringer ist und damit unterschiedliche DNS - Syntheseraten weniger gut abtrennbar sind.

Bei den Sternzellen sind die Unterschiede durch den anderen zeitlichen Verlauf der biologischen Antwort auf die Uninephrektomie besser erkennbar. Die hohen DNS - Syntheseraten der Sternzellen bei den mit Harnstoff behandelten Tieren 40 und

48 Stunden nach Operation treten auch hier wieder auf (Abb. 10 und Abb. 17). Die mit HU behandelten Tiere zeigen keine DNS - Synthese bis zur 43. Stunde nach Operation, also bis sieben Stunden nach HU - Injektion (Abb. 17). Acht Stunden nach der Gabe des Mitosehemmstoffs sind die DNS - Syntheseraten gegenüber den O - Kontrollen leicht erhöht. 48 Stunden nach der Nephrektomie weisen die Sternzellen sehr hohe Markierungswerte auf.

Man erkennt aus dieser Versuchsreihe, daß HU in der Lage ist, sowohl in den Tubulusepithelien der Niere als auch bei den Hepatocyten und Sternzellen der Leber nach unilateraler Nephrektomie die DNS - Synthese wirksam zu hemmen. Nach Ende des Blocks setzt die Reduplikation der genetischen Information sofort wieder ein, wobei gegenüber den Kontrollen eine überschießende Antwort mit erhöhten Markierungszahlen beobachtet wird. Das Wiedereinsetzen der DNS - Synthese geschieht innerhalb der ersten Stunde nach Ende des HU - Blocks. Die Dauer der hemmenden Wirkung von HU allerdings ist an verschiedenen Organen, vielleicht sogar auch an verschiedenen Zellsystemen im gleichen Organ unterschiedlich. Während die Nierenproliferation nach einer einmaligen HU - Injektion bereits nach fünf Stunden wieder einsetzte, geschah dies bei den Sternzellen erst nach sieben bis acht, bei den Leberzellen frühestens nach acht Stunden. Dies deutet darauf hin, daß der Effekt des HU von Zellart zu Zellart verschieden sein kann. Da HU auch in der Tumortherapie verwandt wird, bieten sich vielleicht

Möglichkeiten, den synchronisierenden Effekt des Mitosehemmers mit seiner unterschiedlichen Wirkung auf verschiedene Zellarten, therapeutisch zu verwenden. Ein rascher ablaufender Zellzyklus einer Tumorzelle bei einer noch bestehenden Proliferationshemmung von Körperzellen könnte beispielsweise zur Folge haben, daß Zytostatika, die in der DNS - Synthesephase des Zellzyklus wirken, vor allem die Tumorzellen treffen, nicht aber die Körperzellen, da diese durch die HU - Wirkung noch nicht von der G 1 in die S - Phase übergetreten sind. Diese Überlegungen bedürfen aber weiterer experimenteller Untersuchungen.

Am Ende dieser Darstellung soll die HU - Wirkung noch aus einer anderen Sicht betrachtet werden. Es wird in der Literatur die totale Reversibilität der toxischen HU - Wirkung beschrieben (u.a. 73,74). Der reversible HU - Effekt konnte in der eigenen Untersuchung auch bestätigt werden. Adamson (3) gibt die akute Toxizität (LD 50) mit 7 mg/g Körpergewicht an. Die Tiere erhielten bei der eigenen Dosierung von 1 g/kg Körpergewicht also nur 1 mg/g Körpergewicht, was weit unter dieser angegebenen LD 50 liegt. Rajewski (82) berichtet, daß er bei Injektionen von zwei Dosen von je 0,5 mg HU/g Körpergewicht in fünfstündigen Abständen, die alle zwölf Tage wiederholt wurden, nach 120 Tagen Beobachtungszeit keine toxischen Effekte sehen konnte. In der eigenen ersten Versuchsanordnung wurde den Tieren durch die vier HU - Injektionen von jeweils 1 g/kg Körpergewicht in achtstündigen Abständen eine erheb-

lich höhere Dosis und eine beträchtlich kürzere Erholungszeit gelassen. Der starke Gewichtsverlust der Versuchstiere und der vom Aspekt erheblich reduzierte Allgemeinzustand weisen darauf hin, daß die Tiere ab einem gewissen Schädigungsgrad keine Kompensationsmöglichkeiten mehr haben, den im Prinzip reversiblen toxischen Effekt des HU umzukehren. So überlebte kein Tier den neunten Versuchstag. Viele Synchronisationsexperimente (z.B. 81) mit HU enden nach 48 Stunden. Es ist zumindest fraglich, ob die oben beschriebenen Spätfolgen bei einer so hohen, für die Synchronisation erforderlichen Dosis überhaupt noch beobachtet werden können. In zukünftigen Versuchsanordnungen sollte diese HU - Wirkung insofern berücksigt werden, als man Blockzeiten verkürzt oder die Erholungszeiten der Tiere verlängert.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In einer ersten Versuchsreihe wurde der Verlauf der kompensatorischen Nierenhypertrophie nach unilateraler Nephrektomie unter der Einwirkung des Mitosehemmstoffs Hydroxyharnstoff (HU) an 124 weiblichen Wistar Ratten bis zum siebten postoperativen Tag untersucht. HU wurde viermal in der Dosierung 1 g/kg Körpergewicht in achtstündigen Abständen injiziert, nach 16, 24, 32 und 40 Stunden post op., die Kontrollen erhielten Harnstoff zu den gleichen Zeiten in der gleichen Dosierung. Es konnte anhand des Gewichtsverlaufs gezeigt werden, daß die kompensatorische Hypertrophie der verbleibenden Niere in beiden Gruppen in nahezu gleichem Ausmaß stattfindet. In der Harnstoffgruppe wird histoautoradiographisch infolge kürzerer Untersuchungsintervalle eine Modulation des siebentägigen Regenerationsrhythmus der Epithelien des proximalen Tubulus beobachtet insofern, als auch vier Tage zwölf Stunden post op. ein DNS - Synthesegipfel auftritt. In der HU - Gruppe erkennt man eine erhöhte Synchronisation der Tubulusepithelien, dafür wird der normalerweise stattfindende regelhafte rhythmische Ablauf kompensatorisch hypertrophierender Nieren durch die zeitweilige Mitosehemmung zerstört. Die Funktion der Restniere wurde durch die Serumanalyse von Kreatinin und Harnstoff bestimmt. Sie unterscheidet sich in beiden Untersuchungsgruppen nicht, wird also durch zeitweilige DNS - Synthesehemmung nicht verändert. Das Leberparenchym

reagiert auf die unilaterale Nephrektomie mit einer gesteigerten Proliferation von Hepatocyten und Sternzellen. In der mit HU behandelten Gruppe steigt die DNS - Synthese der Hepatocyten und Sternzellen ab der 108. postoperativen Stunde kontinuierlich an.

In einer zweiten Versuchsreihe wurde an 20 Ratten histoautoradiographisch die spezifische HU - Wirkung genauer untersucht. Nach einer einmaligen HU - Injektion von 1 g/kg Körpergewicht 36 Stunden post op. wird die DNS - Synthese am Epithel des proximalen Tubulus der regenerierenden Niere für fünf Stunden unterdrückt, die der Hepatocyten und Sternzellen für sieben bis acht Stunden. Die DNS - Synthese setzt innerhalb der ersten Stunde nach Blockende wieder ein.

6. ABKÜRZUNGEN

d - Tag

DNS - Desoxyribonucleinsäure

GFR - glomeruläre Filtrationsrate

h - Stunde (n)

HU - Hydroxyharnstoff

KG - Körpergewicht

NAD - Nicotinamid - Adenin - Dinucleotid

NADPH - Nicotinamid - Adenin - Dinucleotid - Phosphat

U - Harnstoff

7. TABELLEN

7.1. Tabelle 1 (erste Versuchsreihe)

Erläuterungen:

Tier : Nummer des untersuchten Tieres

Ausg.: Ausgangsgewicht des Tieres vor der Operation in Gramm

Endg.: Endgewicht des Tieres vor der Tötung in Gramm

LN-fe: Feuchtgewicht der linken Niere in Milligramm

LN-tr: Trockengewicht der linken Niere in Milligramm

LN- A: Trockengewicht der linken Niere bezogen auf das Ausgangsgewicht vor der Operat. in Milligramm

LN- E: Trockengewicht der linken Niere bezogen auf das Endgewicht vor der Tötung in Milligramm

Harns: Harnsäurekonzentration im Serum in Milligrammprozent

Urea : Harnstoffkonzentration im Serum in Milligrammprozent

Kreat: Kreatininkonzentration im Serum in Milligrammprozent

Leb-z: Markierte Leberzellkerne auf 10 000 Leberzellkerne

Mito.: Mitosen auf 10 000 Leberzellkerne

Stern: Markierte Sternzellen auf 10 000 Sternzellen

N - I: Markierte Epithelzellkerne auf 10 000 Epithelzellkerne des gewundenen Hauptstücks des proximalen Tubulus

N -II: Markierte Epithelzellkerne auf 10 000 Epithelzellkerne des geraden Hauptstücks des proximalen Tubulus

$\bar{x}$: Mittelwert aus den Einzelwerten der jeweiligen Gruppe

SD : Standardabweichung vom Mittelwert der jeweiligen Gruppe

\- : Konzentration im Serum nicht bestimmbar (siehe 2.9.)

$\emptyset$: Aus technischen Gründen nicht auswertbar

$\not\times$: Keine Radioaktivität, wahrscheinl. Injektion in Harnblase

$\not$: Makroskopische Hydronephrose, Niere hist. nicht auswertbar

Tier (Nr.)	Ausg. (g)	Endg. (g)	LN-fe (mg)	LN-tr (mg)	LN- A (mg)	LN- E (mg)	Harns (mg%)	Urea (mg%)	Kreat (mg%)	Leb-z	Mito.	Stern N - I	N - II
										(Angabe je auf 10 000 Zellen)			
I	190		497,6	119,6	62,98		0,9	38	0,79	16,6	6,6	16,6	18	15
II	185		471,6	115,4	62,38		0,8	40	0,48	10	3	36	26	24
III	175		491,5	120,7	68,97		1,2	30	0,46	6	6	33	32	46
IV	200		592,5	145,0	72,54		1,3	28	0,39	33	6	23	33	43
O-K.	$\bar{x}$187,5		513,3	125,2	66,71		1,05	34	0,53	16,4	5,4	27,2	27,2	32
SD	10,4		53,9	13,4	5,01		0,23	5,9	0,18	11,9	1,6	9	6,9	14,9

Nr. der Gruppe	Tötungszeitpunkt post op.	Nr. der Gruppe	Tötungszeitpunkt post op.
0 - Kontrolle	präoperativ	U/HU 7	3 Tage 12 Stunden
U/HU 1	24 Stunden	U/HU 8	4 Tage
U/HU 2	40 Stunden	U/HU 9	4 Tage 12 Stunden
U/HU 3	48 Stunden	U/HU 10	5 Tage
U/HU 4	54 Stunden	U/HU 11	6 Tage
U/HU 5	62 Stunden	U/HU 12	7 Tage
U/HU 6	70 Stunden		

Tier (Nr.)	Ausg. (g)	Endg. (g)	LN-fe (mg)	LN-tr (mg)	LN- A (mg)	LN- E (mg)	Harns (mg%)	Urea (mg%)	Kreat (mg%)	Leb-z (Angabe je auf 10 000 Zellen)	Mito.	Stern N - I	N - II
1	190	185	669,5	154,0	81,08	83,28	1,8	49	0,64	60	6,6	46	36	46
2	210	210	655,8	161,3	76,85	76,85	2,2	55	0,68	23	0	30	50	73
3	190	190	639,5	150,2	79,08	79,08	1,8	49	0,63	66	6,6	30	30	50
4	190	185	671,0	145,4	76,55	78,62	-	-	-	23	6,6	23	43	73
5	190	195	635,5	149,1	78,51	76,49	1,7	52	0,66	20	6,6	16	60	56
U1 $\bar{x}$	194	193	654,3	152,0	78,39	78,86	1,87	51,5	0,65	38,4	5	29	43,8	59,6
SD	8,9	10,3	16,49	6,04	2,12	2,7	0,22	3,5	0,02	22,6	3,3	11,1	11,8	12,7
108	190	195	685,8	161,9	85,25	83,07	0,7	53	0,52	23	6,6	126	140	123
109	190	185	523,0	41,6	21,92	22,51	-	-	-	13	3	136	110	90
110	185	170	610,6	144,4	78,05	84,94	0,8	65	0,58	20	6	190	176	110
111	195	190	666,4	154,5	79,26	81,35	0,9	49	0,58	40	10	98	156	143
112	185	180	635,4	156,8	84,77	87,12	0,9	58	0,68	10	3	43	120	93
U2 $\bar{x}$	189	184	624,3	131,8	69,85	71,79	0,82	56,2	0,59	21,2	5,7	118,6	140,4	111,8
SD	4,1	9,6	63,5	50,8	26,99	27,63	0,09	6,8	0,06	11,7	2,9	53,8	26,7	22
56	170	175	610,3	144,9	85,23	82,80	1,3	41	0,52	13	0	170	150	70
57	200	200	711,8	181,4	90,74	90,74	1,6	37	0,49	3	3	104	93	70
58	195	200	702,3	173,0	88,75	86,54	1,4	41	0,5	6	3	186	90	70
59	180	170	560,7	139,6	77,58	82,15	1,1	42	0,45	ø	ø	ø	ø	ø
60	180	175	683,7	161,4	89,69	92,26	1,3	48	0,55	6	3	60	103	73
U3 $\bar{x}$	185	184	653,8	160,1	86,40	86,89	1,34	41,8	0,50	7	2,3	130	109	70,8
SD	12,2	14,7	65,52	17,86	5,34	4,55	0,18	3,9	0,03	4,2	1,5	58,6	27,9	1,5

Tier (Nr.)	Ausg. (g)	Endg. (g)	LN-fe (mg)	LN-tr (mg)	LN- A (mg)	LN- E (mg)	Harns (mg%)	Urea (mg%)	Kreat (mg%)	Leb-z (Angabe je auf 10 000 Zellen)	Mito.	Stern N - I	N - II
118	185	175	582,1	147,4	79,71	84,27	0,8	45	0,46	10	3	113	13	23
119	205	190	668,7	159,3	77,22	83,85	1,2	53	0,6	20	10	178	46	63
120	180	175	631,3	151,1	83,95	86,35	1,7	62	0,68	3	0	20	23	23
121	195	195	756,1	170,4	87,42	87,42	1,2	48	0,58	20	6	100	66	53
122	175	165	828,7	181,6	103,7	110,6	-	-	-	6	3	140	30	26
U4 $\bar{x}$	188	180	693,4	161,9	86,42	90,39	1,22	52	0,58	11,8	4,4	110,2	35,6	37,6
SD	12,0	12,2	98,85	14,08	10,46	11,09	0,36	7,4	0,09	7,9	3,8	58,6	20,8	19,4
61	190	195	695,1	162,8	85,73	83,53	1,3	52	0,61	3	3	86	36	36
138	170	175	666,5	155,6	91,55	88,94	-	-	-	10	3	102	56	76
63	215	210	771,9	145,9	87,13	89,20	1,0	57	0,58	3	3	106	56	73
64	195	190	631,9	335,1	171,8	176,4	1,4	38	0,56	10	3	100	30	23
65	190	180	646,1	130,3	82,38	86,95	1,3	44	0,6	10	3	108	40	26
U5 $\bar{x}$	193	190	697,1	165,5	103,7	87,15	1,16	53	0,58	7,2	3	100,4	43,6	46,8
SD	14,4	13,6	59,8	14,8	38,2	2,61	0,25	13,8	0,02	3,8	0	8,6	11,9	25,8
26	200	200	710,5	160,6	80,32	80,32	1,7	55	0,65	24	10	48	50	50
27	210	200	697,7	162,7	77,48	81,36	-	57	0,4	16	8	38	43	30
28	195	200	640,3	157,7	80,91	78,89	1,6	44	0,58	6	3	70	70	46
29	215	205	719,7	177,7	82,68	86,72	2,3	44	0,58	6	3	62	56	66
30	200	205	721,6	178,4	89,22	87,04	1,7	54	0,56	10	3	53	56	50
U6 $\bar{x}$	204	202	694,3	167,4	82,12	82,86	1,82	50,8	0,55	12,4	5,4	54,2	55	48,4
SD	8,2	2,7	34,6	9,8	4,39	3,76	0,32	6,3	0,09	7,7	3,4	12,4	9,9	12,8

Tier (Nr.)	Ausg. (g)	Endg. (g)	LN-fe (mg)	LN-tr (mg)	LN- A (mg)	LN- E (mg)	Harns (mg%)	Urea (mg%)	Kreat (mg%)	Leb-z (Angabe je auf 10 000 Zellen)		Mito.	Stern N - I	N - II
128	185	180	750,3	170,8	92,34	94,91	1,3	43	0,7	6	2,5	36	40	10
129	180	160	619,1	148,0	82,23	92,52	0,9	40	0,54	10	3	16	60	42
130	180	185	721,0	170,6	94,77	92,22	1,6	38	0,58	26	6	26	26	20
131	180	180	730,2	180,1	100,0	100,0	1,2	49	0,6	0	0	0	0	0
132	170	175	743,9	115,4	103,5	100,6	1,1	47	0,62	¥	¥	¥	¥	¥
U7 $\bar{x}$	179	176	712,9	169,1	94,61	96,07	1,22	43,5	0,60	10,5	2,9	19,5	31,5	18
SD	5,4	9,6	53,6	12,4	8,19	4,04	0,25	4,6	0,05	11,1	2,5	15,4	25,2	18
81	185	185	678,6	168,7	91,21	91,21	-	51	0,6	7,5	2,5	70	53	40
82	180	180	627,5	150,5	83,64	83,64	1,9	39	0,5	36,6	6,6	46,6	80	70
83	205	210	812,4	192,4	93,88	91,65	1,8	49	0,5	28	4	40	63	63
84	185	180	646,8	150,0	81,11	83,37	2,1	44	0,56	14	10	82	76	53
85	190	185	784,7	188,5	99,21	101,8	1,9	40	0,43	18	10	37,5	76	66
U8 $\bar{x}$	189	188	710,0	170,0	89,81	88,04	1,92	44,6	0,51	18,9	6,6	55,2	69,6	58,4
SD	9,6	12,5	83,4	20,1	7,43	4,17	0,12	5,3	0,06	11	3,4	19,7	11,3	12,1
91	190	185	958,9	410,1	210,5	221,6	2,7	39	0,58	26	6	56	130	80
92	180	180	654,4	151,1	83,99	83,99	1,7	55	0,61	16	3	46	106	76
93	180	185	672,6	167,7	93,21	90,69	1,6	60	0,66	40	10	26	106	113
94	180	180	725,2	159,1	88,41	88,41	-	51	0,6	34	10	18	86	76
95	180	180	681,0	168,4	93,56	93,56	1,2	57	0,64	44	16	38	96	96
U9 $\bar{x}$	182	182	738,4	161,6	113,9	115,6	1,8	52,4	0,61	32	9	36,8	104,8	88,2
SD	4,4	2,7	125,9	8,1	54,1	59,3	0,63	8,1	0,03	11,2	4,9	15,2	16,3	16,1

Tier (Nr.)	Ausg. (g)	Endg. (g)	LN-fe (mg)	LN-tr (mg)	LN- A (mg)	LN- E (mg)	Harns (mg%)	Urea (mg%)	Kreat (mg%)	Leb-z (Angabe	Mito. je auf	Stern 10 000	N - I Zellen)	N - II
36	195	190	724,3	171,7	88,08	90,40	-	-	-	4	2	20	43	56
37	225	230	796,2	191,0	84,90	83,06	1,4	43	0,64	3	3	90	33	26
38	200	200	768,5	188,4	94,22	94,22	1,2	42	0,5	10	0	3	26	56
39	215	210	730,8	182,3	84,80	86,82	2,6	42	0,6	0	0	0	36	26
40	180	185	839,1	201,7	112,0	109,0	1,2	43	0,45	6,6	3	20	43	56
U10$\bar{x}$	203	203	771,8	187,0	92,81	92,70	1,6	42,5	0,54	4,7	1,6	26,6	36,2	44
SD	17,5	17,8	447,6	11,0	11,42	10,02	0,67	0,5	0,08	3,8	1,5	36,6	7,2	16,4
71	180	160	1097	188,9	104,9	118,0	1,3	43	0,66	3	0	70	63	93
72	205	200	906,7	204,5	102,2	102,2	1,3	43	0,5	2	1	20	56	63
73	175	160	598,2	141,3	80,76	88,34	-	59	0,5	3	0	23	36	60
74	190	185	650,5	149,3	78,62	80,74	-	52	0,4	6	4	35	43	66
75	205	200	778,2	176,1	69,82	88,08	-	-	-	6	14	26	0	0
U11$\bar{x}$	191	181	806,3	172,0	87,28	95,49	1,3	49,2	0,51	4	3,8	34,8	39,6	56,4
SD	13,8	20,1	202,1	26,5	15,48	14,82	0	7,7	0,10	1,9	5,9	20,4	24,5	34,2
41	190	195	716,1	174,5	91,88	89,53	2,0	44	0,54	3	0	40	63	106
42	180	190	657,8	158,2	87,92	83,29	1,5	49	0,62	13	3	40	66	93
43	185	200	731,8	185,7	100,4	92,89	1,0	43	1,0	3	3	33	66	120
44	200	210	788,6	191,6	95,80	91,24	1,4	52	0,61	10	4	23	50	87
45	205	210	701,0	158,3	77,40	75,42	1,5	53	0,73	3	0	6	43	73
U12$\bar{x}$	197	201	717,9	173,7	90,68	86,47	1,48	48,2	0,60	6,4	2	28,4	57,6	95,8
SD	12,0	8,9	49,5	15,3	8,75	7,16	0,35	4,5	0,07	4,8	1,9	14,3	10,5	18

Tier (Nr.)	Ausg. (g)	Endg. (g)	LN-fe (mg)	LN-tr (mg)	LN- A (mg)	LN- E (mg)	Harns (mg%)	Urea (mg%)	Kreat (mg%)	Leb-z (Angabe	Mito. je auf	Stern 10 000	N - I Zellen)	N - II
11	190	190	635,3	152,3	80,17	80,17	-	53	0,6	33	3	23	13	73
12	190	190	610,2	148,6	78,22	78,22	1,5	45	0,61	13	6,6	16	10	50
13	205	210	654,5	157,8	77,00	75,17	-	-	-	13	3	46	13	33
14	205	200	695,6	137,0	66,83	68,51	1,2	54	0,73	84	20	16	16	33
15	210	210	715,1	172,4	82,12	82,12	2,1	52	0,71	88	6	16	6	43
HU1$\bar{x}$	200	200	662,6	153,6	76,87	76,83	1,6	51	0,66	45,8	7,7	23,4	11,6	46,4
SD	10	10	42,3	12,9	5,94	5,31	0,45	4	0,06	36,7	7,1	13	3,8	16,5
103	180	180	612,4	141,4	78,59	78,59	0,7	58	0,63	82	10	143	410	196
104	190	185	707,2	170,1	89,53	91,95	0,9	59	0,56	52	13	126	683	160
105	190	170	659,5	145,8	76,75	85,78	0,7	52	0,52	80	10	100	323	140
106	180	165	603,7	144,3	80,20	87,49	1,3	62	0,48	13	3	100	360	190
107	180	170	606,0	147,4	81,92	86,74	0,8	58	0,53	82	13	120	296	160
HU2$\bar{x}$	184	174	637,8	149,8	81,40	71,96	0,88	57,8	0,54	61,8	9,8	117,8	414,4	169,2
SD	5,4	8,2	45,0	11,5	4,93	35,91	0,24	3,6	0,05	30,1	4,1	18,3	156,1	23,3
51	185	165	635,6	159,2	86,08	96,51	0,6	56	0,5	72	6	46	136	40
52	180	165	694,0	158,8	88,25	96,27	-	51	0,6	53	10	66	143	63
53	180	165	664,7	163,1	90,62	98,86	0,3	46	0,46	14	3	56	120	56
54	A180	170	630,0	144,1	80,07	84,78	1,1	52	0,45	82	16	40	93	43
55	185	175	638,2	161,8	87,50	92,50	-	48	0,5	23	3	58	120	66
HU3$\bar{x}$	182	168	652,7	157,4	86,50	93,78	0,66	50,6	0,50	48,8	7,6	53,2	122,4	53,6
SD	2,7	4,4	27,1	7,6	3,95	5,52	0,40	3,8	0,05	29,7	5,5	10,3	19,3	11,7

Tier (Nr.)	Ausg. (g)	Endg. (g)	LN-fe (mg)	LN-tr (mg)	LN- A (mg)	LN- E (mg)	Harns (mg%)	Urea (mg%)	Kreat (mg%)	Leb-z (Angabe je auf 10 000 Zellen)	Mito.	Stern N - I	N - II
113	200	180	576,9	141,1	70,58	78,42	-	45	0,7	30	10	90	33	46
114	185	170	585,9	150,9	81,60	88,80	1,4	49	0,55	28	18	106	33	36
115	195	175	647,7	156,5	80,26	89,43	0,8	35	0,46	6	3	3	6,6	6,6
116	185	165	656,8	162,0	87,57	98,19	0,6	60	0,50	20	6	143	36	23
117	190	175	637,0	153,8	80,99	87,93	-	47	0,60	20	20	90	13	13
HU4$\bar{x}$	191	173	620,9	152,9	80,20	88,55	0,93	47,2	0,56	20,8	11,4	86,4	24,3	24,8
SD	6,5	5,7	36,8	7,7	6,11	7,01	0,41	8,9	0,09	9,4	7,4	51,4	13,5	16,4
66	200	180	751,9	183,4	91,71	101,9	1,0	53	0,39	30	3	242	30	33
67	185	165	616,8	151,6	81,98	91,93	1,1	51	0,49	23	6	133	23	53
68	200	175	676,9	165,9	82,98	94,84	-	52	0,8	64	3	106	26	53
69	175	150	563,8	138,4	79,09	92,28	1,0	62	0,5	36	6	146	30	66
70	170	155	615,3	144,9	85,27	93,53	0,6	58	0,43	84	12	123	33	63
HU5$\bar{x}$	186	165	648,9	156,8	84,21	94,89	0,92	55,2	0,52	47,4	6	150	28,4	53,6
SD	13,8	12,7	70,4	18	4,75	4,07	0,22	4,6	0,16	25,7	3,7	53,5	3,9	12,9
21	185	165	758,6	183,9	99,41	111,4	-	57	0,4	10	0	90	10	10
22	200	170	695,9	173,1	86,59	101,8	1,4	54	0,54	10	0	123	10	30
23	180	155	715,4	174,9	97,21	112,8	-	53	0,4	10	2	86	30	30
24	205	180	762,1	186,5	91,00	103,6	-	58	0,4	24	12	90	16	50
25	195	180	680,7	163,1	83,68	90,66	1,3	41	0,56	13	3	96	26	60
HU6$\bar{x}$	193	170	722,5	176,3	91,58	104,1	1,35	52,6	0,46	13,4	3,4	97	18,4	36
SD	10,3	10,6	36,6	9,3	6,72	8,9	0,07	6,8	0,08	6,1	5	15	9,2	19,5

Tier (Nr.)	Ausg. (g)	Endg. (g)	LN-fe (mg)	LN-tr (mg)	LN- A (mg)	LN- E (mg)	Harns (mg%)	Urea (mg%)	Kreat (mg%)	Leb-z (Angabe je auf 10 000 Zellen)	Mito.	Stern	N - I	N - II
133	170	155	620,9	158,3	91,96	100,8	1,3	50	0,6	6	3	50	86	40
134	175	150	626,7	159,8	90,20	105,2	1,1	44	0,46	3	3	46	43	33
135	180	150	592,7	159,5	87,52	105,0	-	-	-	*	*	*	*	*
136	195	160	852,9	206,9	105,1	128,0	1,7	48	0,45	0	0	0	0	0
137	180	145	679,7	168,1	92,32	114,6	-	48	0,4	13	6	20	53	63
HU7$\bar{x}$	180	152	674,6	170,5	93,42	109,1	1,36	47,5	0,47	5,5	3	29	45,5	34
SD	9,3	5,7	104,5	19,9	6,8	10,8	0,30	2,5	0,08	5,6	2,4	23,5	35,5	26
86	180	150	603,7	122,1	67,87	81,45	-	-	-	1,6	0	6	16	36
87	190	150	614,0	143,9	75,76	95,97	-	65	0,5	3	0	6	23	16
88	200	155	605,4	148,6	74,32	95,90	-	-	-	16	3	13	20	40
89	185	140	558,7	135,2	73,10	96,60	1,4	71	0,44	0	0	0	16	13
90	195	160	601,0	208,2	106,8	130,1	1,4	46	0,54	10	0	13	10	23
HU8$\bar{x}$	190	151	596,6	151,6	83,51	100,0	1,4	63,2	0,54	6,1	0,6	7,6	17	25,6
SD	7,9	7,4	21,7	33,2	14,27	18,0	0	11,8	0,11	6,7	1,3	5,5	4,9	12
98	185	135	555,7	139,0	75,14	102,9	1,5	60	0,61	146	10	33	6	60
99	195	155	712,1	161,4	82,77	104,1	1,3	35	0,52	98	10	26	13	36
100	180	140	571,0	134,0	74,47	95,75	1,1	40	0,58	20	3	23	13	26
80A	180	140	567,9	130,8	72,67	93,44	1,5	50	0,61	104	10	13	10	40
80B	185	145	685,1	154,3	83,41	106,4	0,8	57	0,94	8	6	2	3	36
HU9$\bar{x}$	185	143	618,4	143,9	77,69	105,9	1,24	48,4	0,65	75,2	7,8	19,4	9	39,6
SD	6,1	7,5	74,0	13,2	5,01	14,4	0,29	10,7	0,16	59	1,4	12,1	4,4	12,5

Tier (Nr.)	Ausg. (g)	Endg. (g)	LN-fe (mg)	LN-tr (mg)	LN- A (mg)	LN- E (mg)	Harns (mg%)	Urea (mg%)	Kreat (mg%)	Leb-z (Angabe je auf 10 000 Zellen)	Mito.	Stern	N - I	N - II
31	200	155	720,2	198,7	99,37	128,2	0,6	41	0,52	ø	ø	ø	ø	ø
32	195	145	731,9	168,8	85,50	116,4	0,9	54	0,52	20	13	28	10	63
33	185	150	621,6	148,1	80,07	98,75	0,7	36	0,48	0	0	6	13	36
34	210	165	869,8	180,3	85,89	109,3	-	55	0,6	113	23	80	≠	≠
35	185	145	626,7	149,5	80,83	103,1	0,7	40	0,58	414	23	144	20	66
HU10 $\bar{x}$	195	152	724,0	169,1	86,55	111,1	0,72	45,2	0,54	136,8	14,8	64,5	14,3	55
SD	10,6	8,3	100,9	21,3	7,74	11,6	0,12	8,7	0,04	191,3	10,9	61,4	5,1	16,5
76	170	125	643,7	141,3	83,14	113,0	-	58	0,7	766	46	630	40	10
77	185	145	715,2	167,6	90,61	115,6	0,8	56	0,6	513	20	430	40	56
78	200	140	701,8	163,7	81,87	116,9	0,3	65	0,74	16	2	98	60	66
102	180	135	754,6	164,1	91,20	121,6	0,7	64	0,8	490	16	846	66	50
144	180	135	775,0	162,3	90,18	120,2	-	-	-	82	6	227	56	70
HU11 $\bar{x}$	183	136	718,1	159,2	89,00	117,4	0,6	60,7	0,71	373,4	18	446,2	52,4	50,4
SD	10,9	7,4	50,9	12,0	3,31	3,4	0,26	4,4	0,08	316,2	17,3	301,3	11,9	23,9
47	195	160	715,4	164,7	84,47	102,9	0,3	45	0,5	90	6	456	23	10
49	190	150	785,3	173,5	91,35	115,7	0,3	40	0,45	566	30	430	20	10
125	200	140	825,4	179,9	89,98	128,5	1,1	49	0,6	776	76	440	30	23
126	195	140	800,3	147,7	75,75	105,1	0,6	72	0,46	856	26	493	16	16
127	200	130	741,1	169,8	84,93	130,6	-	47	0,6	803	26	372	13	10
HU12 $\bar{x}$	196	144	773,5	167,1	85,30	116,6	0,57	51,5	0,52	618,2	32,8	438,2	20,4	13,8
SD	4,1	11,4	44,6	12,2	6,13	12,8	0,37	14,1	0,07	315,2	25,9	44,1	6,6	5,8

7.2. Tabelle 2 (zweite Versuchsreihe)

Gruppe (Stund. post op.)	Tier (Nr.)	Leb-z (Angabe je auf 10 000 Zellen)	$\bar{x}$	Mito.	$\bar{x}$	Stern	$\bar{x}$	N - I	$\bar{x}$	N -II	$\bar{x}$
HU 38	159	0		3		0		0		0	
	163	0		3		0		0		0	
HU 40	160	0		2		0		0		0	
	161	1		1		0		0		0	
	162	0		0		1		2		0	
HU 41	157	0,5		0		2		2		2	
	158	0		0		0	1	3	2,5	0	1
HU 42	155	0		0		0		66		20	
	156	0		0		0		53	59,5	20	20
HU 43	153	2		0		4		120		43	
	154	0		0		0		0		0	
HU 44	149	1		0		50		143		82,5	
	150	0		0		34	42	146	144,5	80	81
HU 48	147	6		0		300		186		86	
	148	7	6,5	0		292	296	76	131	116	101
U 40	164	16		3		213		116		43	
U 44	151	8		2		210		96		63	
	152	3	5,5	2		218	214	76	86	43	53
U 48	145	4		1		122		53		63	
	146	3	3,5	1		120	121	73	63	66	64,5

Erläuterungen:

Gruppe: Die Gruppennummer entspricht dem Zeitpunkt der Tötung der Tiere nach der Operation in Stunden

$\bar{x}$: Mittelwert aus den Einzelwerten der jeweiligen Gruppe

Übrige Abkürzungen: siehe Erläuterungen Tabelle 1 (7.1.)

8. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adamson, R.H., Ague, S.L., Hess, S.H., Davidson, J.D. The distribution, excretion and metabolism of HU - C^{14}. J.Pharm. and Exptl. Ther. 150, 322 - 327, 65

2. Adamson,R.H., Davidson, J.D., Ague, S.L. Excretion and metabolism of Hydroxyurea in animals. Proc. Am. Assoc. Canc. Res. 6, 1, 65

3. Adamson, R.H., Yancey, S.T., Ben, M., Loo, T.L., Rall, D.P. Some aspects of the antitumor activity and pharmacology of Hydroxyurea. Arch. Intern. Pharmacodyn. 153, 87, 65

4. Altmann, H.W. Der Zellersatz, insbesondere an parenchymatösen Organen. Verh. Dtsch. Ges. Path. 50. Tagung, 15 - 53, 66

5. Bargmann, W. Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. 4. Auflage, Georg Thieme, Stuttgart, 1962

6. Bonvalet, J.P. Evidence of induction of new nephrons in immature kidney undergoing hypertrophy. Yale J. Biol. Med. 51, 315 - 319, 78

7. Bucher, O. Cytologie, Histologie und Mikroanatomie des Menschen. Verlag Hans Huber, Bern - Stuttgart - Wien, 9. Aufl. 77

8. Byers, S.O., Friedman, M., Garfield, M.H. The blood uric acid and allantoin of the rat after nephrectomy and hepatectomy. Am. J. Physiol. 150, 677 - 681, 47

9. Canellos, G.P.: The Chronic Leukemias (p. 1630 - 1633) in: Harrisson's Principles of Internal Medicine, Isselbacher, Adams, Braunwald, Peterdorf, Wilson (edt.) 9 th edition 1980, McGraw - Hill Book Company

10. Chasson, A.L., Grady, H.J., Stanley, M.A. Determination of creatinine by means of automatic chemical analysis. Teach. Bull. Regist. Med. Techn. 30, 207 - 212, 60

11. Coe, F.L., Korty, P.R. Proteinsynthesis during compensatory renal hypertrophy. Am. J. Phys. 213, 1585 - 1589, 67

12. Cole, M.B., Strauss, B. Cell killing and the accumulation of breaks in the DNS of HEp - 2 cells incubated in the presence of Hydroxyurea. Cancer Research 30,2314 - 2319, 70

13. Collier, R.O., Swann, H.G. Relation of kidney size to blood pressure. Am. J. Physiol. 220, 488 - 491, 71

14. Colvin, M., Vincent, H.B.Jr. The encymatic reduction of Hydroxyurea to urea by mouse liver. Cancer Research 30, 1516 - 1519, 70

15. Cress, A.E., Gerner, E.W. Hydroxyurea treatment affects the G 1 phase in next generation CHO cells. Exp. Cell Research 110, 347 - 353, 77

16. Cress, A.E., Gerner, E.W. Hydroxyurea inhibits ODC induction but not the G 1 to S phase transition. Biochem. Biophys. Res. Comm. 87, 773 - 780, 79

17. Dicker, S.E., Morris, C.A. Proceedings: Renal control of kidney growth. J. physiol. 241, 20 P - 21 P, 74

18. Dicker, S.E. An enquiry into the mechanism of compensatory renal hypertrophy. Séminaires d'uro nephrologie Ed. René Küss, Marcel Legrain, Ditié Salpêtrière, S. 43 - 59, Paris 1975

19. Dicker, S.E., Morris, C.A., Shipolini, R. Regulation of compensatory kidney hypertrophy by its own products. J. Physiol. 269, 687 - 705, 77

20. Dicker, S.E., Morris, C.A. Presence of renotropic factor in plasma of unilaterally nephrectomized rats. J. Phys. 299, 13 - 27, 80

21. Diezi, J. The adaptation of renal urea excretion after unilateral nephrectomy and after overloading with urea. Pfluegers Archiv, European J. Phys. 344, 287 - 298, 73

22. Diezi, J., Michoud, P., Grandchamp, A., Giebisch, G. Effects of nephrectomy on renal salt and water transport in the remaining kidney. Kidney Int. 10, 450 - 462, 76

23. Dresler, W.F.C., Stein, R. Über den Hydroxyharnstoff Ann. Chi. 150, 242, 1869

24. Farber, E., Baserga, R. Differential effects of Hydroxyurea on survival of proliferating cells in vivo Canc. Res. 29, 136 - 139, 69

25. Foitzik, G., Stöcker, E., Schramm, U. Das proliferative Verhalten von Milzzellen nach Regenerationsstimuli an Leber und Niere. Verh. Dtsch. Ges. Path. 63, 543, 79

26. Giese, W., Hörstebrock, R. Pathologie des exogenen quantitativen Nahrungsmangels. Handbuch d. Pathologie XI/1 Ernährung; Springer Verlag Berlin - Heidelberg - Göttingen 62

27. Gochmann, N., Schmitz, M. Automated determination of uric acid, with use of a uricase peroxidase system. Clin. Chem. 17, 1154 - 1159, 71

28. Goss, R.J. Kinetics of compensatory growth. Quart. Rev. Biol. 40, 123 - 145, 65

29. Greenspan, P., Baron, J. Effect of uninephrectomy on in vitro microsomal oxidative drug metabolism in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 164, 307 - 311, 80

30. Grundmann, E., Seidel, H.J. Die reparative Parenchymregeneration am Beispiel der Leber nach Teilhepatektomie. Handbuch d. allg. Pathologie Band VI/2; Springer Verlag Berlin - Heidelberg - New York 1969

31. Guignard, J.P., Filloux, B. Studies on compensatory adaptation of renal functions. Yale J. Biol. Med. 51, 247 - 253, 78

32. Halliburton, I.W., Thomson, R.Y. Chemical aspects of compensatory renal hypertrophy. Canc. Res. 25, 1882 - 1887, 65

33. Hammond, G.L., Wieber, E., Markert, C.L. Molecular signals for initiating protein synthesis in organ hypertrophy. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 76, 2455 - 2459, 79

34. Harris, R.H., Best, C.F. Circulary retention of urinäry factors as a stimulus to renal growth. Kidney Int. 12, 305 - 312, 77

35. Hayslett, J.P., Kashgarian, M., Epstein, F.H. Functional correlates of compensatory renal hypertrophy. J. Clin. Invest. 47, 774 - 482, 68

36. Hennings, H., Devik, F. Comparison of cytotoxicity of Hydroxyurea in normal and rapidly proliferating epidermis and small intestine in mice. Canc. Res. 31, 277 - 282, 71

37. Hodgson, G., Blackett, N. In vivo synchronizations of hemopoetic stem cells with hydroxyurea. Exp. Hematol. 5, 423 - 426, 77

38. Hübner, K. Experimentelle Untersuchungen über kompensatorische Hypertrophie, Wachstum und Regeneration der Rattenniere. Habilitationsschrift Frankfurt/Main 1965

39. Hübner, K. Experimentelle Untersuchungen über kompensatorische Hypertrophie, Wachstum und Regeneration der Rattenniere. Verh. Dtsch. Ges. Path. 50, 132 - 137, 66

40. Hübner, K. Kompensatorische Hypertrophie, Wachstum und Regeneration der Rattenniere. Erg. allg. Path. 48, 1 - 80, 67

41. Hübner, K., Kronenberg, K.H. Histoautoradiographische Untersuchungen über die Tubulusregeneration nach temporärer Ischämie der Niere und doppelseitiger Adrenalektomie. Verh. Dtsch. Ges. Pathol. 54, 559 - 564, 70

42. Impert, M.J., Berjal, N., Moss, C., De Rouffignac, C., Bonvalet, J.P. Number of nephrons in hypertrophic kidneys after unilateral nephrectomy in young and adult rats. A functional study. Pflügers Arch. ges. Phys. 346, 279 - 290, 74

43. Janicki, R.H. Compensatory renal hypertrophy after uninephrectomy in hydroxyurea treated rats. J. Cell Biol. 43, 58 a, 69

44. Janicki, R.H., Lingis, J. Unabated renal hypertrophy in uninephrectomized rats treated with hydroxyurea. Am. J. Phys. 219, 1188 - 1191, 70

45. Janicki, R.H. Renal adaptation during chronic NH_4Cl acidosis in the rat: no role for hyperplasia. Am. J. Phys. 219, 613 - 618, 70

46. Johnson, H.A., Roman, J.M.V. Compensatory renal enlargement, hypertrophy versus hyperplasia. Am. J. Path. 49, 1 - 13, 66

47. Katz, A.I., Toback, F.G., Lindheimer, M.D. Independence of onset of compensatory kidney growth from changes in renal function. Am. J. Physiol. 230, 1067 - 1071, 76

48. Katz, A.I., Toback, F.G., Lindheimer, M.D. The role of renal "work" in compensatory kidney growth. Yale J. Biol. Med. 51,331 - 337, 78

49. Kim, J.H., Gelbard, A.S., Perez, A.G. Action of hydroxyurea on the nucleic acid metabolism and viability of HeLa cells. Canc. Res. 27, 1301 - 1305, 67

50. Kim, J.H., Perez, A.G., Djordjevic, B. Studies on unbalaced growth in synchronized HeLa cells. Canc. Res. 28, 2443 - 2447, 68

51. Kochakian, C.D. Regulation of kidney growth by androgens. Adv. steroid biochem. pharmacol. 6, 1 - 34, 77

52. Kurnick, N.B., Lindsay, P.A. Nucleic acids in compensatory renal hypertrophy. Lab. Inv. 18, 700 - 708, 68

53. Lea, M.A., Sasovetz, D., Musella, A., Morris, H.P. Effects of Hydroxyurea and 6 - Mercaptopurine on growth and some aspects of carbohydrate metabolism in regenerating and neoplastic liver. Canc. Res. 30, 1994 - 1999, 70

54. Lowenstein, L.M., Stern, A. Serumfactor in renal compensatory hyperplasia. Science 142, 1479 - 1480, 63

55. Lowenstein, L.M., Lozner, E.C. Demonstration and partial characterization of a humoral renal growth factor. Clin. Res. 14, 383, 66

56. Lytton, B. Compensatory renal growth: evicence for tissue specific factor of renal origin. J. Urol. 101, 648 - 652, 69

57. Lytton, B. Current problems in compensatory renal growth. Bull. N.Y. Acad, Med. 50, 1147 - 1156, 74

58. Mackay, L.L., Addis, T., Mackay, E.M. Degree of compensatory renal hypertrophy following unilateral nephrectomy II: Influence of protein intake. J. exp. Med. 67, 515 - 523, 38

59. Malamud, D., Padock, J., Malt, R.A. Mitosis and DNA synthesis: sources of error in evaluating cell proliferation Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 139, 28 - 31, 72

60. Marsh, W.H., Fingerhut, B., Miller, H. Automated and manual directed methods for the determination of blood urea Clin. Chem. 11, 624 - 627, 65

61. Martel-Pelletier, J., Bergeron, M. Compensatory renal hypertrophy I: Evicence for a factor of renal origin inhibiting DNA synthesis. Can. J. Phys. Pharm.55, 839 - 847,77

62. Maurer, W., Koburg, E. Autoradiographische Untersuchungen über den zeitlichen Verlauf der DNS Synthese bei den Epithelein des Darms und bei anderen Zellarten der Maus. Verh. Dtsch. Ges. Path. 45, 108 - 112, 61

63. McCreight, C.D., Canupp, I.W., Felts, J.H. Effects of folic acid, methotrexate and hydroxyurea on renal secretion. Anat. Rec. 175, 377 - 378, 73

64. Mituka, B.M., Rawnsley, H.M. Clinical biochemical and hematological reference values in normal experimental animals (S. 122 ff); Masson, New York, 1977

65. Miyada, D.S., Kurnick, N.B. Further studies on kidney growth: compensatory renal growth following unilateral nephrectomy in the rat. Fed. Proc. 19, 325, 60

66. Northrup, T.E., Malvin, R.L. Cellular hypertrophy and renal function during compensatory renal growth. Am. J. Physiol. 231, 1191 - 1195, 76

67. Obertop, H., Malt, R.A. Lost mass and excretion as stimuli to parabiotic compensatory renal hypertrophy. Am. J. Physiol. 232, F 405 - 408, 77

68. Oehlert, W., Nettesheim,P., Machemer, R. Die Anwendung flüssiger Emulsionen bei autoradiographischen Untersuchungen mit ^{3}H markierten Substanzen. Histochemie 3, 99 - 106, 62

69. Persike, E.C. Increased protein catabolism in thyroidectomized rats: rates of urine urea excretion and serum urea concentrations. Endocrinology 42, 356 - 363, 48

70. Peters, G. History and problems of compensatory adaptation of renal functions and of compensatory hypertrophy of the kidney. Yale J. Biol. Med. 51, 235 - 245, 78

71. Pfeifer, U., Jurilj, N. Hemmung des intracellulären Organellenabbaus als Prinzip der Wachstumsregulation in Leber und Niere. Verh. Dtsch. Ges. Path. 63, 505, 79

72. Pfeiffer, S.E., Tolmach, L.J. Inhibition of DNS synthesis in HeLa cells by hydroxyurea. Canc. Res. 27, 124 - 129, 67

73. Philips, F.S., Sternberg, S.S., Schwartz, S.S., Cronin, P.P., Sodergren, J.E., Vidal, P.M. Hydroxyurea I: Acute celldeath in proliferating tissues in rats. Canc. Res. 27, 61 - 74, 67

74. Philips, F.S., Sternberg, S.S., Lenaz, L. Susceptibility of intestinal crypt epithelium to hydroxyurea and other anti-tumor agents. Recent Results Cancer Res. 17, 104 - 108, 69

75. Phillips, T.L., Leong, G.F. Kidney cell proliferation after unilateral nephrectomy as related to age. Canc. Res. 27, 286 - 292, 67

76. Pilgrim, Ch., Lennartz, K.J., Wegener, K., Hollweg, S., Maurer, W. Autoradiographische Untersuchungen über tageszeitliche Schwankungen des ^{3}H - Index und des Mitoseindex bei Zellarten der ausgewachsenen Maus, des Rattenfetus sowie bei Ascites Tumorzellen. Z. Zellforschung 68, 138 - 154, 65

77. Potter, D.E., Leumann, E.P., Sakai, T., Holliday, M.A. Early responses of glomerular filtration rate to unilateral nephrectomy. Kidney Int. 5, 131 - 136, 74

78. Preuss, H.G., Goldin, H. A renotropic system in rats. J. Clin. Invest. 57, 94 - 101, 76

79. Preuss, H.G., Goldin, H., Shivers, M. Further studies on a renotropic system in rats. Yale J. Biol. Med. 51, 403 - 412, 78

80. Rabes, H.M., Iseler, G., Tuczek, H.V. Induzierte Synchronie von Zellzyklusphasen in der regenerierenden Rattenleber. Verh. Dtsch. Ges. Path. 59, 459, 75

81. Rabes, H.M., Iseler, G., Czichos, S., Tuczek, H.V. Synchronization of hepatocellular DNS synthesis in regenerating rat liver by continuous infusion of hydroxyurea. Canc. Res. 37, 1105 - 1111, 77

82. Rajewski, M.F. Synchronisation in vivo: Kinetics of a malignant cell system following temporary inhibition of DNA synthesis with hydroxyurea. Exptl. Cell Res. 60, 269, 70

83. Rajewski, M.F., Hülser, D.F., Fabricius, E. Untersuchungen zur Synchronisation in vivo: temporäre Inhibition der DNS Synthese durch Hydroxyharnstoff in normalen und malignen Säugetierzellsystemen. Z. Krebsforschung 76, 266 - 292, 71

84. Reiter, R.J. Cellular proliferation and deoxyribonucleic acid synthesis in compensating kidneys of mice and the effect of food and water restriction. Lab. Invest. 14, 1636 - 1643, 65

85. Reville, P., de Laharpe, F., Compagnie, M.J., Stephan, F. Effects of fasting and ACTH on renal compensatory hypertrophy in the 48 hrs uninephrectomized rat. C R Soc. Biol. 172, 713 - 717, 78

86. Ricceri, G., Duscio, D. Effect of Hydroxyurea on DNA Polymerase, Deoxyribonucleosid kinases and DNA synthesis. Ital. J. Biochem. 19, 1 - 16, 70

87. Romanova, L.K., Zhikhareva, I.A. Humoral regulation of regenerative growth in lungs, kidneys and liver. Biull. Eksp. Biol. Med. 73, 84 - 87, 72

88. Rosenkranz, H.S., Levy, J.A. Hydroxyurea - a specific inhibitor of deoxyribonucleic acid synthesis. Biochim. Biophys. Acta 96, 181 - 183, 65

89. Rosenkranz, H.S., Jacobs, S.J., Carr, H.S. Studies with Hydroxyurea. VIII: The deoxyribonucleic acid of hydroxyurea treated cells. Biochim. Biophys. Acta 161, 428 - 441, 68

90. Rosenkranz, H.S., Rosenkranz, S. Degradation of DNA by Carbamoyloxyurea - an oxidation product of hydroxyurea Biochim. Biophys. Acta 195, 266 - 267, 69

91. Royce, P.C. Inhibition of renal growth following unilateral nephrectomy in the rat. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 113, 1046 - 1049, 63

92. Sachtjen, E., Rabinowitz, L. Effects of uninephrectomy on renal concentrating ability. Fed. Proc. 35, 371, 76

93. Shames, D., Murphy, J.J., Berkowitz, H. Evidence for a humoral factor in unilaterally nephrectomized dogs stimulating renal growth in isolated canine kidneys. Surgery 79, 573 - 576, 76

94. Shames, D., Carriere, J., Berkowitz, H. Increased sodium reabsorption post uninephrectomy evidence for a humoral factor. Urology 8, 13 - 18, 76

95. Shea, S.M., Raskova, J., Morrison, A.B. A stereologic study of glomerular hypertrophy in the subtotally nephrectomized rat. Am. J. Path. 90, 201 - 210, 78

96. Silber, S., Malvin, R.L. Compensatory and obligatory renal growth in rats. Am. J. Physiol. 226, 114 - 117, 74

97. Simnett, J.D., Chopra, D.P. Organ specific inhibitor of mitosis in the amphibian kidney. Nature 222, 1189 - 1190, 69

98. Simpson, D.P. Hyperplasia after unilateral nephrectomy and role of excretory load in its production. Am. J. Physiol. 201, 517 - 522, 61

99. Sinclair, W.K. Hydroxyurea: Differential lethal effects on cultured mammalian cells during the cell - cycle. Science 150, 1729 - 1731, 65

100. Schwartz, H.S., Garofalo, M., Sternberg, S.S., Philips, F.S. Hydroxyurea: Inhibition of deoxyribonucleotid acid synthesis in regenerating liver of rats. Canc. Res. 25, 1867 - 1870, 65

101. Starck, D. Nierenmorphologie (S. 368 - 371) in: Repetitorium anatomicum, D. Starck, H. Frick 11. Auflage, Thieme Verlag, Stuttgart, 1967

102. Stephan, F., Reville, P., de Laharpe, F. Les mécanismes de l'hypertrophie rénale compensatrice. J. Urol. Nephrol. (Paris) 84, 297 - 310, 78

103. Stöcker, E., Teubner, E., Rosenbusch, G. Die DNS Synthese als Funktion des Alters in Leber und Niere der Ratte. Verh. Dtsch. Ges. Path. 48, 295 - 299, 64

104. Stöcker, E. Der Proliferationsmodus in Niere und Leber Verh. Dtsch. Ges. Path. 50, 53 - 74, 66

105. Thomas, L. Labor und Diagnose (S. 223 ff, S. 343 ff, S. 333 ff). Medizinische Verlagsgesellschaft Marburg/ Lahn, 1. Auflage 78

106. Threlfall, G., Taylor, P.M., Buck, A.T. Studies of the changes in growth and DNA synthesis in the rat kidney during experimentally induced renal hypertrophy. Am. J. Path. 50, 1 - 14, 67

107. Toback, F.G., Lowenstein, L.M. Thymidine metabolism during normal and compensatory renal growth. Growth 38, 35 - 44, 74

108. Vichi, F.L., Earle, D.P. Renal hypertrophy factor in serum of nephrectomized rats, with observation on species specifity. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 135, 38 - 41, 70

109. Williams, G.E.G. Some aspects of compensatory hyperplasia of the kidney. Brit. J. Exp. Path. 42, 386 - 396, 61

110. Williams, G.E.G. Studies on the control of compensatory hyperplasia of the kidney in the rat. Lab. Invest. 11, 1295 - 1301, 62

111. Winstead, M.B., Chern, C.I., Lin, T. H., Khentigan, A., Lamb, J.F., Winchell, H.S. Synthesis and preliminary scintigraphic evaluation of in vivo distribution of ^{11}C - Hydroxyurea / Iso Hydroxyurea and ^{11}C - Cyanate Int. J. Appl. Rad. Isot. 29, 443 - 447, 78

112. Wrba, H. Wachstumsfördernde Stoffe und Hemmfaktoren in Warmblütergeweben (unidentifizierte humorale Regulationsstoffe). Naturwissenschaften 49, 97 - 101, 62

113. Yarbro, J.W., Niehaus, W.G., Barnum, C.P. Effect of hydroxyurea on regenerating rat liver. Biochem. Biophys. Res. Comm. 19, 592 - 97, 65

114. Yarbro, J.W. Further studies on the mechanism of action of hydroxyurea. Canc. Res. 28, 1082 - 1087, 68

115. Young, C.W., Hodas, S. Hydroxyurea: Inhibitory effect on DNA metabolism. Science 146, 1172 - 1174, 64

116. Young, C.W., Schochetman, G., Karnofsky, D.A. Hydroxyurea induced inhibition of deoxyribonucleotide synthesis Studies in intact cells. Canc. Res. 27, 526 - 534, 67

Herrn Professor Dr. med. K. Hübner danke ich für die Themenstellung und seine freundliche Unterstützung. Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. med. M. Schneider für seine fachliche Anleitung und Betreuung.
Weiterhin danke ich Frau Broszies und Frau Puntschuh für die hilfreiche Unterstützung bei der Anfertigung der Histoautoradiogramme. Herrn Weil danke ich für die Hilfe bei der Anfertigung der Abbildungen.

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

Kompensatorische Hypertrophie der Rattenniere nach vorübergehender Mitosehemmung mit Hydroxyharnstoff

im Senckenbergischen Zentrum der Pathologie der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Abteilung für Pathologie III, unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. K. Hübner mit Unterstützung durch Herrn Dr. med. M. Schneider ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Alsbach - Hähnlein, 20. 12. 1981

Falk Rüdiger Ochsendorf

Falk Rüdiger Ochsendorf

LEBENSLAUF

Am 20. Mai 1957 wurde ich in Jugenheim an der Bergstraße als Sohn des Rolf Ochsendorf, Studiendirektor, und seiner Ehefrau Rosemarie, geb. Protze, Kindergärtnerin, geboren.

Ab 1964 besuchte ich die Grundschule in Alsbach, ab 1967 das Alte Kurfürstliche Gymnasium in Bensheim. Die Reifeprüfung bestand ich am 18. Mai 1976.

Vom Wintersemester 1976/1977 an studierte ich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main Humanmedizin. 1978 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und 1979 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung.

Neckarstraße 16
6146 Alsbach - Hähnlein 1
20. 12. 1981

Falk Rüdiger Ochsendorf

Falk Rüdiger Ochsendorf

Druck und Verarbeitung: copy shop, darmstadt, tel. 21353